

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Professor Dr. med. Thomas Glück
Innere Medizin

**ERREGERSPEKTRUM, RESISTENZSITUATION, ANTIBIOTIKAEINSATZ UND
RISIKOFAKTOREN VON HARNWEGSINFEKTIONEN
IN EINER GERIATRISCHEN REHABILITATIONSKLINIK IN DEUTSCHLAND**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Florian Alexander Kuß

2011

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Professor Dr. med. Thomas Glück
Innere Medizin

**ERREGERSPEKTRUM, RESISTENZSITUATION, ANTIBIOTIKAEINSATZ UND
RISIKOFAKTOREN VON HARNWEGSINFEKTIONEN
IN EINER GERIATRISCHEN REHABILITATIONSKLINIK IN DEUTSCHLAND**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Florian Alexander Kuß

2011

Dekan Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter Prof. Dr. Thomas Glück

2. Berichterstatter Prof. Dr. André Gessner

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2011

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Ausgangssituation	1
1.2 Resistenz	2
1.3 Selektionsdruck	4
1.4 Surveillance-Projekte zur Resistenzentwicklung	5
1.5 Entwicklung der Resistenzsituation bei Problemkeimen	7
1.6 Entwicklung von Antibiotika	8
1.7 Entstehung und Zielsetzung der Arbeit	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Die Kreisklinik Trostberg	10
2.2 Datenerhebung	10
2.3 Datenerfassung	11
2.4 Resistenzscore	13
2.5 Datenbank	14
2.6 Statistik	15
2.7 Software	15
2.8 Hardware	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Demographische Daten	17
3.2 Erregerverteilung	19
3.2.1 Erregerverteilung in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg	19
3.2.2 Erregerverteilung in den zuweisenden Kliniken	19
3.3 Vergleich des Erregerspektrums aus den zuweisenden Kliniken und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg	21
3.4 Antibiotikaordnung	22
3.4.1 Verteilung der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung verabreichten Antibiotika ..	22
3.4.2 Verteilung der in den zuweisenden Kliniken verabreichten Antibiotika	22
3.5 Resistenzraten in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg	23
3.5.1 Gesamtbetrachtung der Resistenzraten	23
3.5.2 Resistenzraten nach Erregern	25
3.6 <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Colitis	30
3.7 Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten resistenter Isolate	31
3.7.1 Resistenzsituation in Abhängigkeit der Anzahl im Vorfeld verabreichter Antibiotika	31

3.7.2	Zusammenhang zwischen der Anzahl der im Vorfeld verabreichten Antibiotika und dem Resistenzscore Rs^2	32
3.7.3	Resistenzscore in Abhängigkeit von der Hospitalisationsdauer des Voraufenthaltes	33
3.7.4	Resistenzscore in Abhängigkeit vom Patientenalter	33
3.7.5	Resistenzscore in Abhängigkeit vom Körpergewicht	34
3.7.6	Vergleich der Resistenzsituation bei Isolaten von immunsupprimierten versus nicht immunsupprimierten Patienten	34
3.7.7	Resistenzsituation in Bezug auf das Geschlecht	36
3.7.8	Zusammenschau der Ergebnisse	36
3.7.9	Multivarianzanalyse der Risikofaktoren	37
4	Diskussion	39
4.1	Erregerverteilung	39
4.2	Resistenzraten im regionalen und nationalen Vergleich	39
4.3	Interpretation der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg verwendeten Antibiotika und Therapieentscheidung bei Harnwegsinfektionen	42
4.4	Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen mit resistenten Erregern	44
4.4.1	Hospitalisationsdauer und antibiotische (Vor-)Therapie	44
4.4.2	Alter und Geschlecht	44
4.4.3	Adipositas und immunsuppressive Therapie	45
4.5	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Colitis	46
4.6	Beurteilung des neu definierten Resistenzscores Rs	47
4.7	Schlusswort zur praktischen Vorgehensweise	48
5	Zusammenfassung	49
6	Anhang	52
6.1	Abkürzungsverzeichnis	52
6.2	Abbildungsverzeichnis	54
6.3	Tabellenverzeichnis	55
6.4	Literaturverzeichnis	56
6.5	Internetverzeichnis	60
6.6	Curriculum vitae	61
7	Danksagung	63

1 Einleitung

1.1 Ausgangssituation

Bis heute stellen Infektionserkrankungen die häufigste Todesursache beim Menschen dar. In Deutschland stieg die Zahl der Todesfälle in den Jahren 2002 bis 2006 um 14%, obwohl Deutschland über ein dichtes medizinisches Versorgungsnetz mit qualitativ hohen Standards verfügt. 2006 starben über 40.000 Personen in Deutschland an einer Infektion, vornehmlich an einer Pneumonie (BMG 2008). Harnwegsinfektionen im Speziellen sind nach den Infektionen des Respirationstraktes die zweithäufigste Infektionserkrankung (Nicoletti 2010). Vor allem bei Patienten, die sich in Pflege- oder Rehabilitationseinrichtungen befinden, ist die Gefahr einer Besiedelung mit (multi-)resistenten Erregern und einer daraus resultierenden Infektion sehr hoch (Mendelson 2004). Um die Mortalität von Infektionserkrankungen zu senken, ist eine zeitnahe und gezielte antibiotische Therapie eines Patienten entscheidend. Jährlich setzt die Humanmedizin dafür 250 bis 300 Tonnen an Antibiotika ein (Germap 2008). Schätzungen zufolge dürften sich die Kosten für die Diagnostik und Behandlung von ca. 150 Mio. Harnwegsinfektionen weltweit auf ca. 4,3 Milliarden Euro pro Jahr belaufen (Arslan 2005). Dabei verschreiben die Hausärzte anteilmäßig die meisten Antibiotika. Doch die Therapie ist aufgrund von kontinuierlich steigenden Resistenzen der Erreger zunehmend schwieriger geworden und die Krankheitsdauer verlängert sich. Dennoch sehen Ärzte, aber auch Patienten, bei banalen Infektionen oftmals nicht von einer antiinfektiven Therapie ab, da sie sich der ungünstigen Auswirkungen eines hohen Antibiotikaverbrauches auf die steigende Resistenzsituation nicht ausreichend bewusst sind (Costelloe 2010, Arslan 2005). Innerhalb des europäischen Raumes gibt es mittlerweile durch regional enorme Unterschiede im Antibiotikaverbrauch entsprechende Differenzen in den Resistenzraten; die höchsten Resistenzen finden sich in Südeuropa (Nicoletti 2010). Die Niederlande haben hingegen den geringsten Antibiotikaverbrauch, wobei die Resistenzraten mit dem Verbrauch von Antibiotika korrelieren (Goosens 2005).

Neben der Aufgabe, den einzelnen Patienten optimal zu behandeln, wobei individuelle Antibiogramme hilfreich sind, ist es für die Ärzte notwendig, über die aktuelle (regionale) Resistenzsituation informiert zu sein (Arslan 2005, AWMF Leitlinien 2010). Dafür werden Auswertungen zu den regional sehr diversen Resistenzraten und zur Häufigkeitsverteilung der isolierten Erreger, wie in der hier vorliegenden Arbeit dargestellt, zwingend benötigt.

1.2 Resistenz

Bakterielle Resistenz bezeichnet die Tatsache, dass ein bestimmtes Antibiotikum keine hemmende Wirkung gegenüber dem isolierten Bakterium besitzt, weder eine bakterizide noch eine bakteriostatische. Man unterscheidet die natürliche Resistenz, bei der die Substanz z.B. aufgrund der Molekülgröße nicht in das Bakterium penetrieren kann, von der erworbenen Resistenz. Diese geht mit einer Veränderung des bakteriellen Genoms einher. Selten liegt der erworbenen Resistenz eine zufällige Mutation zugrunde. Vielmehr sind Bakterien in der Lage, über diverse Mechanismen einen Gentransfer durchzuführen (Kayser 2001). Tabelle 1 führt die wichtigsten Mechanismen auf (Kayser 2001).

Begriff	Bedeutung
Rekombination	<i>Homologe R.:</i> Eine bestimmte Sequenz in einem Abschnitt der (Bakterien-)DNS wird bei der intrazellulären homologen Rekombination exakt ausgetauscht. Dadurch kann eine neue spezifische Eigenschaft entstehen. <i>Ortspezifische R.:</i> Hierbei wird eine Sequenz aus einer Empfänger-DNS integriert oder exzidiert. Beispielsweise kann auf diese Art Bakteriophagengenom, das für einen Resistenzmechanismus auf ein Antibiotikum codiert, in die bestehende DNS integriert werden.
Transposition	Hierbei wird genetisches Material innerhalb des Chromosoms übertragen oder von einem Plasmid auf das Chromosom verschoben. Bei der Transposition muss die Spender-DNS nicht mit der Empfänger-DNS übereinstimmen.
Transduktion	Bei diesem Vorgang kommen intrazelluläre Viren im Bakterium ins Spiel: Ein Teil der Spender-DNS gerät zufällig in das dadurch defekte Virengenom. Es wird beim Freisetzen des Virus über Rezeptorbindung an die Empfängerzelle weitergegeben und mittels Rekombination in das Bakteriengenom integriert. Die „infizierte“ Zelle produziert keine neuen Viren und wird nicht zerstört. Auch einzelne Plasmide der Spenderzelle können mittels Transduktion den Weg in eine neue Zelle finden.
Transformation	Am Beispiel der Pneumokokken konnte Avery nachweisen, dass die Übertragung von Erbinformation mittels der DNS geschieht und die Aufnahme vollständiger DNS möglich ist. Über chemische oder thermische Einflüsse sind Bakterien in der Lage, Plasmide durch die Zellmembran aufzunehmen. Avery benutzte dazu zwei unterschiedliche Pneumokokkenstämme und konnte eine Übertragung des Genes für den Virulenzfaktor „Kapsel“ beweisen.
Konjugation	Dieser Übertragungsmechanismus ist der einzig bekannte mit direktem Zell-zu-Zell-Kontakt. Dabei werden in erster Linie Plasmide von einer Bakterienzelle an die andere übertragen. Dabei können jedoch auch Genabschnitte übertragen und so Resistenzmechanismen an eine naive Zelle weitergegeben werden. Dieser Vorgang ist auch zwischen verschiedenen Bakterienspezies eingeschränkt möglich, selbst wenn Kontrollmechanismen existieren, die fremde DNS unbrauchbar machen (Restriktion).

Tabelle 1: Mechanismen der Resistenzübertragung zwischen Bakterien

1.3 Selektionsdruck

Ob eine erworbene oder natürliche Resistenz relevant wird, hängt immer vom Selektionsdruck, im Fall der bakteriellen Resistenz vom Einsatz entsprechender Antibiotika, ab. Folgende Faktoren führen zu einer Erhöhung des Selektionsdrucks:

- **Unkritische Verschreibung von Antibiotika**

Insbesondere im ambulanten Bereich verschreiben Ärzte regelmäßig Antibiotika ohne sichere Diagnose, vor allem bei banalen respiratorischen Infekten. Über 80% der verordneten Antibiotika (gemessen am Gesamtverordnungsvolumen) entstammen dem ambulanten Bereich (De With 2004). Nicht selten wird der Mediziner jedoch mit der direkten Forderung des Patienten nach einer antibiotischen Therapie konfrontiert. Daher sind neben der Entwicklung von Leitlinien zur infektionsgerechten antimikrobiellen Therapie für Ärzte auch Aufklärungskampagnen für die Bevölkerung sinnvoll.

- **Angst vor Regressansprüchen**

Bei Ärzten entsteht gelegentlich die Sorge vor Schadensersatzansprüchen, sollte dem Wunsch des Patienten mangels ausreichender Indikation nicht stattgegeben werden. Häufig wird sowohl vom Arzt als auch vom Patient die Tatsache, einen respiratorischen Infekt „nur“ mit „Hausmitteln“ statt antibiotisch zu behandeln, als unbefriedigend empfunden. Zudem ist eine engmaschige klinische und laborchemische Verlaufskontrolle im ambulanten Bereich schlechter gewährleistet als in der Klinik. Im Zweifelsfall wird doch antibiotisch therapiert. Daraus entsteht die Übertherapie mit antimikrobiellen Substanzen (BMG 2008).

- **Verstärkte Anwendung von Breitspektrumantibiotika**

Gerade bei Unkenntnis der exakten Diagnose oder des pathogenen Erregers werden Breitspektrumantibiotika bei Infektionen verabreicht, in denen auch ein Schmalspektrumantibiotikum ausreichend wirksam wäre. Dies verbreitert den Selektionsdruck und stellt einen Risikofaktor für die Selektion von multiresistenten Keimen dar. Die Gruppe der Betalactamantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum wird hierbei am meisten eingesetzt (Steinmann 2003, De With 2004). In letzter Zeit kommen insbesondere auch ambulant vermehrt Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum zum Einsatz (Goosens 2005).

- **Mangelnde Compliance des Patienten**

Gelegentlich nehmen Patienten eine antibiotische Therapie aus Angst vor Nebenwirkungen in verminderter Dosis oder unregelmäßig ein. Dies kann zur Selektion von Resistenzen führen (BMG 2008).

- **Antibiotika und deren Metabolite in der Umwelt**

Bei einigen Antibiotika besitzen auch die biologisch schwer abbaubaren Metabolite eine antimikrobielle Wirkung, die in Abwasserkanälen (insbesondere in Abwässern von Krankenhäusern) und Kläranlagen zu einem vermehrten Selektionsdruck führen. Ferner gelangen antibiotisch wirksame Substanzen ebenfalls über den Einsatz in der (Massen-)Tierhaltung über Ausscheidung in den Faeces in Böden und Gewässer (BMG 2008).

Der Antibiotikabedarf wird in Zukunft durch die immer älter werdende Bevölkerung mit einem steigenden Anteil an multimorbiden und immunsupprimierten Patienten vermutlich zunehmen. Durch vermehrte bakterielle Resistenzraten steigt die Gefahr, dass die antimikrobielle Therapie unwirksam wird. Dies führt zu einer höheren Mortalität, längeren stationären Krankenhausaufenthalten und somit zu einer wesentlich höheren finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Um die aktuelle Resistenzentwicklung zu überwachen, existieren inzwischen zahlreiche Surveillance-Projekte und Netzwerke, die im folgenden Kapitel angeführt werden.

1.4 Surveillance-Projekte zur Resistenzentwicklung

Weltweit gibt es sogenannte Resistenz-Surveillance-Projekte, die in regelmäßigen Abständen neue nationale und internationale Daten zu Resistenzsituation und Antibiotikaverbrauch liefern. Durch die digitale Erfassung von Antibiotigrammen und die Vernetzung von hunderten von Laboratorien allein in Deutschland ist es überhaupt möglich, diese Daten zu erheben. Seit 2001 werden die Resistenzdaten europäischer Mitgliedstaaten an die von der WHO initiierte EARSS-Datenbank gesendet und ausgewertet. Genauso werden Daten zum Antibiotikaverbrauch (im ambulanten Bereich) mit Hilfe des europäischen Netzwerkes ESAC gesammelt. Tabelle 2 führt die wichtigsten Projekte auf.

Begriff	Beschreibung
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Umfasst 31 europäische Länder, die standardisierte Daten (nach EUCAST) zur Prävalenz und Verbreitung von Erregern und deren klinisch und epidemiologisch relevanten Resistenzen in die Niederlande übermitteln (www.rivm.nl/earss). Die Ergebnisse sind in einer interaktiven Datenbank online verfügbar und werden jährlich veröffentlicht.
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance. Wurde 1999 von der DGHM, PEG und DGI gegründet und zeichnet resistenzepidemiologische Daten aus medizinisch mikrobiologischen Instituten deutscher Universitätskliniken auf. Seit 2005 untersteht es dem RKI (www.genars.de).
GERMAP	Ist erstmalig 2008 erschienen und sammelt als Netzwerk verschiedener Zentren Daten zum Antibiotikaverbrauch und zur Resistenzlage. Im ambulanten Bereich entstammen die Daten überwiegend aus dem wissenschaftlichen Institut der AOK, für den stationären und intensivstationären Bereich liefern die Freiburger Surveillance-Projekte BUSE bzw. SARI die Daten. Allerdings ist GERMAP als junges Projekt in der Entwicklungsphase zu werten und erfüllt (noch) keinen wissenschaftlichen Anspruch (Germap 2008).
IfSG	Infektionsschutzgesetz. Überarbeitung des bis dato existenten Bundes-Seuchengesetzes. Erweitert die alleinige Meldepflicht von nosokomialen Infektionen auf Prävention und Kontrolle von Infektionen (Bundesgesundheitsblatt, RKI 2004).
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Nach Verabschiedung des Gesetzes zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften im Januar 2001 wurde in dem daraus hervorgegangenen Infektionsschutzgesetz (IfSG) festgelegt, dass die KRINKO im Auftrag des RKI Empfehlungen zur Prävention von Infektionen erarbeitet. Ferner erlässt sie Leitlinien zu innerbetrieblichen und baulichen Maßnahmen zur Hygienesicherung (Bundesgesundheitsblatt, RKI 2004).
PEG	Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Seit 1975 wird die Resistenzsituation von verschiedenen Erregern in Mitteleuropa (D, A, CH) unter Federführung der PEG gemonitort. Als Datenquelle dienen 20 bis 30 Laboratorien, die meist an Zentren der Maximalversorgung (Universitätskliniken) angegliedert sind.
Z.A.R.S.	Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika. Wurde 2003 nach einer europäischen Leitlinie in Zusammenarbeit mit dem BfArM, der Pharmaindustrie, dem RKI und den Netzwerken GENARS sowie CAPNETZ gegründet. Zusammen mit der PEG und den nationalen Referenzzentren liefern diese Institutionen die Daten zur Resistenzlage wichtiger Infektionserreger. Die Art der Darstellung ist seit 2004 europaweit einheitlich geregelt und wird so aufgearbeitet, dass sie für die Fachkreise verständlich sind (www.resistenztabellen.de).

Tabelle 2: Übersicht über diverse Surveillance-Projekte

1.5 Entwicklung der Resistenzsituation bei Problemkeimen

Noch in den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts waren die Resistenzraten stabil auf niedrigem Niveau. Ab den neunziger Jahren konnte jedoch eine deutliche Verschärfung der Resistenzproblematik beobachtet werden. So stieg z.B. die Rate Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) von 1,1% im Jahr 1990 auf 20,3% im Jahr 2007 stetig an. Ähnlich sieht es bei den gram-negativen Erregern mit Resistenzen auf Betalactamantibiotika (ESBL) aus, die erstmalig in den frühen 80er-Jahren auftraten (Calbo 2006): Sie stiegen zwischen 1995 und 2004 von 1% auf 5,1% an (PEG 2007). Durch diese β -Lactamasen (ESBL und AmpC- β -Lactamasen) in z.B. *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* werden moderne Cephalosporine der III. und IV. Generation unwirksam. Die bislang als Reservemittel noch wirksamen Carbapeneme können z.B. durch die Metallo- β -Lactamase VIM ihre Wirksamkeit verlieren. Zusätzlich ließen sich Deletionen im Porin Gen nachweisen, was zu dessen Funktionsverlust und zur schlechteren Penetration von Carbapenemen und anderen Antibiotika führt. Da die Resistenzen zum Großteil über Plasmide transferiert werden können, ist eine Übertragung selbst zwischen verschiedenen Bakterienspecies leicht möglich und der Trend der Zunahme besorgniserregend (Pfeifer, RKI 2008).

Während noch vor wenigen Jahren MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken im Zentrum der Problematik multiresistenter Erreger standen, rücken derzeit gram-negative Erreger mit multiplen Resistenzen in den Fokus des Interesses: Aus Indien wird vermehrt über Enterobakterien mit multiplen Resistenzmechanismen berichtet, die über eine neue Metallo-Betalactamase auch Carbapeneme inaktivieren können. Solche Erreger erfahren großes mediales Interesse durch Infektionen nach Schönheitsoperationen, zu denen Patienten von Großbritannien nach Indien gereist waren. Als Therapieoptionen stehen aktuell nur Tigecyclin als Derivat der Tetracycline oder Colistin aus der Gruppe der Polymyxine zur Verfügung (Kumarasamy 2010). Reisen nach Indien beinhalten allgemein ein hohes Risiko, sich mit multiresistenten Keimen zu besiedeln, wobei resistente Enterobakterien dabei in der Regel zu einer asymptomatischen Kolonisierung des Gastrointestinaltraktes führen. Das Problem entsteht dann durch eine systemische Antibiotikatherapie, worüber die resistenten Keime selektioniert werden (Tängden 2010).

Die hohe Mobilität des Menschen schafft somit ideale Voraussetzungen, um die rasche weltweite Verbreitung auch von multiresistenten Bakterien zu fördern, wie es bis dato vor allem bei viralen Infektionen wie z.B. H1N1 zu beobachten war.

1.6 Entwicklung von Antibiotika

Fatalerweise wurde die Entwicklung neuer Antibiotika in den letzten Jahrzehnten von Seiten der Pharmaindustrie vernachlässigt. Die meisten der heute noch verwendeten Substanzklassen wurden zwischen 1940 und 1960 entdeckt. In den darauf folgenden Jahrzehnten verbesserte die Industrie vornehmlich die Pharmakodynamik und -kinetik (iterative Entwicklung; Holzgrabe 2004). Die letzte echte Neuerung war 2003 mit den Oxazolidinonen (Linezolid) vollzogen (Deutsche Ärztezeitung 4/2005). Die Ursachen der von vielen großen Pharmafirmen in diesem Bereich eingestellten Forschung und Entwicklung lassen sich durch die hohen Kosten erklären, die aufgrund der kurzen patentgeschützten Anwendungsdauer bei Antibiotika schlechter ausgeglichen werden können als bei anderen Indikationsgebieten von Medikamenten.

Spätestens jedoch mit dem Auftreten von multiresistenten gram-negativen Erregern mit Resistenz auf Carbapeneme werden unbedingt neue Antibiotika zur Bekämpfung gram-negativer Bakterien benötigt.

1.7 Entstehung und Zielsetzung der Arbeit

Die Datenlage zur Resistenzentwicklung im ambulanten und stationären Bereich wird, wie einleitend beschrieben, national und international überwacht. Eine kontinuierliche Datenerhebung ist angesichts der erwartungsgemäß weiter steigenden Resistenzraten (Barger 2008) unbedingt erforderlich. Allerdings fehlen solche Daten für den Bereich der Rehabilitationsmedizin weitgehend. Es erscheint zwar plausibel, dass in einer Rehabilitationseinrichtung durch den vorangegangenen Aufenthalt in einem Akuthaus und die dabei häufig verabreichte antimikrobielle Therapie sowie durch möglichen Kontakt mit „Krankenhaus-Problemkeimen“ möglicherweise eine ungünstigere Resistenzsituation als in einem Akutkrankenhaus oder in der Allgemeinbevölkerung vorliegt. Dies kann anhand der aktuellen Literatur aber nicht eindeutig beantwortet werden.

Ziel dieser Arbeit ist daher, das Erregerspektrum und deren Resistenzlage in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik darzustellen und diese mit der während der Rehabilitationsaufenthalte bzw. während des Voraufenthaltes in den zuweisenden Kliniken verabreichten Antibiotikatherapie zu vergleichen.

Insbesondere soll untersucht werden, ob die Anzahl der verabreichten Antibiotika, die Länge des Klinikaufenthaltes, Alter, Geschlecht, Gewicht oder eine ggf. begleitend bestehende immunsupprimierende Therapie einen Einfluss auf die Resistenzsituation bei Infektionen bei den in der geriatrischen Rehabilitationseinrichtung betreuten, betagten Patienten haben.

Weiterhin liefert die Arbeit Daten zur Prävalenz der *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis als Komplikation einer antibiotischen Therapie bei geriatrischen Rehabilitationspatienten und soll beantworten, ob die ermittelten *Clostridium-difficile*-Toxin positiven Patienten gehäuft mit einem bestimmten Antibiotikum behandelt worden sind.

In den im Vorfeld beschriebenen, teilweise parallel existierenden, Überwachungssystemen bedient man sich verschiedener diagnostischer Methoden, Messverfahren und Bewertungskriterien, was eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten schwierig bis unmöglich macht. Daher wird vom Autor mit der Einführung eines Resistenzscores eine Möglichkeit vorgeschlagen, Resistenz pauschal und unabhängig vom Erreger zu quantifizieren um so statistisch leichter vergleichen zu können.

Hypothese

Patienten in einer geriatrischen Rehabilitationseinrichtung haben ein resistenteres Erregerspektrum als die Allgemeinbevölkerung aufgrund einer vorangegangenen Hospitalisation und einer in der Mehrzahl der Fälle stattgehabten antibiotischen Therapie.

Berücksichtigte Risikofaktoren

Vorangegangene Antibiotikatherapie(n) (Art und Menge)

Hospitalisationsdauer

Alter

Geschlecht

Gewicht

Immunsuppressive Therapie

Tabelle 3: Arbeitshypothese und zu analysierende Risikofaktoren

2 Material und Methoden

2.1 Die Kreisklinik Trostberg

Die Kreisklinik Trostberg stellt mit 209 Betten die Regelversorgung des Landkreises sicher. Insgesamt wurden in der Kreisklinik Trostberg knapp 9000 stationäre Patienten (im Jahr 2009) behandelt. Die geriatrische Rehabilitationseinrichtung ist der Kreisklinik Trostberg angegliedert und umfasst zusätzlich 30 Betten. Sie wurde im Februar 2005 eröffnet. Die Abteilung nimmt nicht nur Patienten aus den Akut-Abteilungen des eigenen Hauses, sondern auch Patienten aus dem Nachbarklinikum Traunstein und Patienten aus diversen anderen Kliniken in Südost-Bayern auf (s. Abbildung 2, Kap. 3.1).

2.2 Datenerhebung

Als Grundlage (Einschlusskriterien) der Untersuchung dienten alle mikrobiologischen Befunde aus

- Urin
- Blut
- Sputum,

die von der geriatrischen Rehabilitationsabteilung der Kreisklinik Trostberg zwischen Mai 2006 (Beginn der digitalen Befunddokumentation) und Dezember 2008 an das Labor SynLab in Traunstein eingesandt wurden. Abstriche aus Wunden oder Einsendungen von z.B. Rachen-/Leistenabstrichen wurden nicht berücksichtigt.

Anhand des vorliegenden Datenbankauszuges, der jeweils den Vor- und Zunamen des Patienten, Art der Probe (z.B. Urinkultur) und Datum der Einsendung enthielt, konnte über die krankenhauseigene Medicos-Software der zugehörige Krankenhausaufenthalt aufgerufen und der abgespeicherte mikrobiologische Original-Befund ausgedruckt werden. Aus diesem Befund ließ sich der isolierte Keim und dessen Antibiogramm ablesen (Querschnittsuntersuchung). Befunde ohne Nachweis von Erregern wurden nicht berücksichtigt. Eine am ehesten durch Kontamination, z.B. durch falsche Gewinnung der Probe, nachgewiesene Mischflora wurde ebenfalls nicht berücksichtigt.

Zusätzlich wurde anhand der Software und der Aktenlage überprüft, ob während des Aufenthaltes in der geriatrischen Abteilung eine Stuhlprobe gewonnen wurde und ob diese bezüglich *Clostridium-difficile*-Toxin positiv ausfiel.

Jeder positive mikrobiologische Befund wurde mit einer Nummer versehen, um ihn eindeutig zuzuordnen. Beim Nachweis mehrerer Erreger in derselben Probe erhielt jeder Keim eine eigene Nummer.

2.3 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte in einer Excel-Datenbank, die in ihrem Kern den isolierten Erreger, dessen Antibiotogramm, das Einsende-Material (Urin, Blutkulturen, Sputum) und die während der Rehabilitation eingesetzten Antibiotika erfasst. Letztere wurden klassifiziert als:

- | | |
|--|------------------|
| • Penicillin | • Carbapeneme |
| • Amoxicillin/Ampicillin | • Aminoglykoside |
| • Ampicillin+Betalactamase-Inhibitor (BLI) | • Cotrimoxazol |
| • Piperacillin+BLI | • Vancomycin |
| • Cephalosporine Gruppe II | • Flucloxacillin |
| • Cephalosporine Gruppe IIIa | • Metronidazol |
| • Cephalosporine Gruppe IIIb | • Tetracyclin |
| • Fluorchinolone Gruppe II | • Clarithromycin |
| • Fluorchinolone Gruppe III | • Nitrofurantoin |
| • Fluorchinolone Gruppe IV | • Andere |

Bei den Urinkulturen erfolgte keine Unterscheidung zwischen gewonnenem Mittelstrahl- oder Katheterurin. Ebenfalls erhoben wurden patientenbezogene Daten wie Fallnummer und Jahr des Aufenthaltes. An „Cofaktoren“ wurden berücksichtigt:

- Aufenthaltsdauer
- Vortherapie mit Antibiotika (Klassifikation analog dem obigen Schema)
- Anzahl der Antibiotika
- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Immunsuppression

Unter „Immunsuppression“ wird eine aus den Akten hervorgehende Behandlung mit Kortikosteroiden ($\geq 5\text{mg}$ Prednisolon-Äquivalent/Tag) und/oder Zytostatika (zum Beispiel Methotrexat im Rahmen einer Therapie einer Rheumatoiden Arthritis) verstanden. Die Aufenthaltsdauer erfasst den unmittelbar vorausgegangenen stationären Krankenhausaufenthalt, aber auch eine Hospitalisierung im selben Klinikum innerhalb der letzten sechs Monate oder in einem anderen Klinikum, sofern sich ein Hinweis dafür aus der Akte entnehmen ließ. Ersteres konnte mit Hilfe der jeweiligen Software („Aufenthaltsskette“) problemlos überprüft werden. Eine Antibiotikatherapie setzt mindestens eine verabreichte Dosis eines beliebigen Antiinfektivums voraus. Das bedeutet insbesondere, dass übliche perioperative Antibiotikaphylaxen mit erfasst wurden.

Eine eindeutige Identifizierung des in der Datenbank registrierten Patienten ist nur über die Fallnummer oder über eine fortlaufende Nummer der mikrobiologischen Befunde gegeben. Damit ist die Anonymisierung der Daten gewährleistet.

Um Aussagen bezüglich der Resistenz eines Erregers in Bezug auf die Vortherapie machen zu können, umfasst der andere Teil der Datenbank die relevanten Informationen aus den Voraufenthalten: Die Dauer der unmittelbar aufeinanderfolgenden Voraufenthalte in verschiedenen Abteilungen bzw. direkte Verlegungen wurde erfasst und alle verabreichten Antibiotika aufgenommen. Die in die geriatrische Rehabilitationseinrichtung zuweisenden Abteilungen wurden eingeteilt in:

- Innere Medizin
- Chirurgie / Orthopädie
- Urologie
- Gynäkologie
- Neurologie
- Andere

Weiterhin wurden alle isolierten Erreger ohne Antibiotogramm miterfasst. So entstand ein präzises Bild der Keimverteilung, Resistenzverteilung und eingesetzten Antibiotika, die mit den Cofaktoren korreliert werden können (Längsschnittuntersuchung). Die Analyse berücksichtigt folgende Erregerspezies (Tabelle 4):

Gram-positive Erreger	Gram-negative Erreger
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>
MRSA	<i>Proteus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Pneumococcus spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>
	<i>Acinetobacter spp.</i>
	Andere

Tabelle 4: Einteilung der erfassten Erreger

Die Datengewinnung erforderte neben der engen Zusammenarbeit mit dem Archiv der Kreisklinik Trostberg die Kontaktaufnahme mit den Krankenhäusern, die den Patienten zugewiesen haben, und die persönliche Sichtung der Patientenakten. Jedes zuweisende Krankenhaus erhielt daher eine Liste mit Patientendaten und Aufenthaltsdauer, um dem Autor die Akten bereitstellen zu können. Die Daten wurden anschließend vor Ort gesichtet und direkt in die angelegte Excel-Datenbank eingegeben.

Abschließend wurden die erhobenen Daten auf regionaler Ebene mit den Resistenzdaten der Urinkulturen aus dem Klinikum Traunstein im gleichen Zeitraum von 2006 bis 2008 (zusammengestellt durch Frau Prof. Dr. Kappstein, LÄ der Abteilung für Krankenhaushygiene, Kliniken Südostbayern) und auf nationaler Ebene mit den Daten der PEG Studie 2007 verglichen.

2.4 Resistenzscore

Zur Korrelation wurde vom Autor ein Resistenzscore R_s definiert, der sich aufgrund des Antibigrammes berechnen lässt und eine Quantifizierung der „Bedeutung“ der Resistenzen eines jeden Erreger erlaubt:

$$R_s = \frac{r + i}{r + s + i}$$

$r = \text{resistent}$
 $s = \text{sensibel}$
 $i = \text{intermediär}$

Der Score trägt der Tatsache Rechnung, dass – je nach Erreger – bei der Testung der Antibiotikaempfindlichkeit sinnvollerweise ein unterschiedliches Panel unter Umständen mit unterschiedlich vielen Antibiotikaklassen getestet wurde.

Es ergibt sich somit ein Resistenzscore für jeden Keim zwischen 0 (voll empfindlich) und 1 (voll resistent). Da ein linearer Zusammenhang nicht praxisnah erscheint, wurden die Berechnungen mit Rs^2 durchgeführt, um der Bedeutung von multiplen Resistenzen besser Rechnung zu tragen. Denn im klinischen Alltag ist ein Keim, der z.B. auf vier im Gegensatz zu zwei Antibiotikaklassen resistent ist, nicht nur doppelt so „problematisch“.

2.5 Datenbank

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Datenbank im Detail. Sie ist der Übersichtlichkeit halber aufgegliedert in die Abschnitte „Voraufenthalt“ und „Reha-Klinik“. Jede Spalte steht für ein erfasstes Merkmal, jede Zeile repräsentiert die Daten zu dem in der Reha-Klinik isolierten Erreger. So kann es sein, dass für einen Fall bzw. einen Patienten mehrere Zeilen benötigt werden, sollten sich z.B. in einer Urinkultur verschiedene Erreger gleichzeitig ergeben haben. Dabei wurden eindeutige Nummerncodes vergeben. Die Gruppe der Enterokokken wurde aufgrund der sehr unterschiedlichen Resistenzraten in *E. faecalis* und *E. faecium* unterteilt.

Die Antibiotika wurden jeweils in Wirkstoffgruppen zusammengefasst und ebenfalls mit einem zweistelligen Nummerncode versehen, wobei die im Voraufenthalt gegebenen Antibiotika durch eine vorangestellte 1 (dreistelliger Nummerncode) unterschieden werden. Konnten keine Isolate und/oder Antibiotika im Voraufenthalt bzw. in der Abteilung für geriatrische Rehabilitation eruiert werden, erfolgte der Vermerk „keine“ bzw. „n“, bei negativen mikrobiellen Befunden „neg“. Bezüglich der Stuhlproben auf *Clostridium-difficile*-Toxin wurde „kA“ für keine Angabe, „pos“ für den positiven und „neg“ für den negativen Nachweis definiert. Positive Stuhlproben im Zeitraum des Aufenthaltes in der Rehabilitation wurden gelb hinterlegt, um eine bessere optische Abgrenzung zu den Stuhlproben aus dem Voraufenthalt zu ermöglichen.

Um systematische Fehler bei den in Excel programmierten Formeln zu vermeiden, erfolgten stichprobenartige Auszählungen mit Hilfe der „Auto Filter“ Funktion. Zur Vermeidung zufälliger Fehler wurden die vorliegenden Antibiotigramme mit den Eingaben der Datenbank verglichen (vgl. Abbildung 1).

Nr.	Vorausenthalt																	Reha-Klinik																	CDT				
	Fall	Jahr	Alter	mw	Gewicht	Supp	Vorlauf	Abt	Dauer	Keim1	Keim2	Keim3	Keim4	Keim5	Keim6	Ab1	Ab2	Ab3	Ab4	Ab5	Ab6	Ab7	Material	Keim	Ab1	Ab2	Ab3	Peni	Am/Anrp	Anp/Sul	Pip/Comb	Ceph II	Ceph III	Chino		Carba	Amrino	Cutrim	Vanco
30	2948285	2006	70	w	72	nein	3	5	111	14	17	18				130	135	141	139				12	13	33			1					0		0	0	0	0	neg
13	2949694	2006	66	w	57	nein	2	5	44	18	20	13				133	128	129	130	143			11	21	38			1	1	1	1	0	1	0	1	1			neg
10	2950981	2006	70	m	80	nein	3	6	21	13	18	25	15			128	141	130	143				11	21	33			1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	neg
11	2951343	2006	79	w	46	nein	4	6	26	n						keine							11	18	38			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	neg
12	2951410	2006	77	m	81	nein	2	6	25	n						keine							11	18	38	30		1	1	0	0	0	1	0	0	1		ka	
9	2955473	2006	77	m	88	nein	2	6	16	17						130							12	17	33	28		1	0				1	0	1	1	0		ka
8	2956159	2006	76	w	76	nein	3	5	39	13						136	143	128	143	133			11	17	38	31	35	1	1				1	1	0	0	0	0	neg
7	2956835	2006	86	m	81	nein	2	6	51	n						130	129						11	19	38			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ka
6	2957396	2006	71	m	73	nein	3	6	36	21	25	13				128	129						11	21	28	38		1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	ka	
5	2960159	2006	93	w	53	nein	3	6	23	n						130	141						11	18	35	38	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	pos

Abbildung 1: Auszug aus der Datenbank¹

2.6 Statistik

Die deskriptive Statistik wurde mit der Rechnungsfunktion in Microsoft Excel berechnet. Die entsprechenden Abfragen aus der Datenbank wurden mit Hilfe der Formelfunktionen v.a. aus dem Bereich „Datenbank“ und „Logik“ in Excel programmiert.

Für die Korrelation der jeweiligen Risikofaktoren wurde die lineare Regression verwendet. Anschließend wurde eine multiple lineare Regression mit den Variablen Alter, Aufenthaltsdauer, Anzahl der Antibiotika und Rs^2 gerechnet. Für den Vergleich der Gruppen männlich versus weiblich bzw. immunsupprimierte Patienten versus nicht immunsupprimierte wurden der Wilcoxon Test bzw. der Rank Sum Test verwendet. Der Vergleich Anzahl Antibiotika versus Resistenz auf Vorantibiotika (Boxplot) wurde mittels One Way ANOVA gezogen. Beim Vergleich des Erregerspektrums aus den zuweisenden Kliniken und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Eine Signifikanz wurde ab einem p Wert $\leq 0,05$ angenommen.

2.7 Software

Datenbank: Microsoft Excel 2003, Office Professional Edition und Microsoft Office 2011 für Mac (Microsoft Cooperation, 98052 Redmont, Washington, USA)

Statistik: SPSS SigmaStat 2.03 und SPSS SigmaPlot 8.0; 2002 (San Rafael, Kalifornien 94901, USA)

¹ Quelle: Eigene Darstellung

2.8 Hardware

- Notebook Acer Aspire 5112WLMi, AMD Turion 64bit Prozessor; Betriebssystem Windows XP Home Edition.
- Notebook Apple MacBook Pro 15", Intel Core i5 (2,53 GHz), Betriebssystem Mac OS X Snow Leopard.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Aus dem Auszug der Datenbank des SynLab in Traunstein ließen sich im Aufzeichnungszeitraum von 32 Monaten (Mai 2006 bis Dezember 2008) aus insgesamt 129 angelegten Kulturen in 89 (69%) Urin- und 2 Blutkulturen 134 Erreger nachweisen. In 40 Kulturen (31%) wuchsen keine Erreger, sie wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Das Geschlechterverhältnis der so ermittelten 89 Patienten im Alter von 66 bis 93 (Mittelwert: 80) Jahren betrug w:m 51:38 (circa 4:3). Zwölf Patienten standen unter einer immunsupprimierenden Therapie.

Bezüglich des Voraufenthaltes waren die Allgemein- und Unfallchirurgischen Abteilungen und die Innere Abteilung der Kreisklinik Trostberg die hauptzuweisenden Abteilungen (40 Patienten), gefolgt von den Abteilungen des Klinikums Traunstein (31 Patienten). 18 Patienten wurden aus umliegenden Kliniken in Berchtesgaden (2), Bad Reichenhall (11), Ruhpolding (3), Freilassing (1) und Wasserburg (1) in die geriatrische Rehabilitationsabteilung verlegt. Abbildung 2 veranschaulicht die geographische Lage der zuweisenden Kliniken. Dabei überwogen chirurgische Fälle (55) gegenüber internistischen (29). Lediglich fünf Patienten entstammten gynäkologischen, urologischen oder neurologischen Abteilungen. Die Dauer des Voraufenthaltes oder einer Hospitalisation innerhalb der letzten sechs Monate variierte von zehn bis 192 (Mittelwert: 33) Tagen.

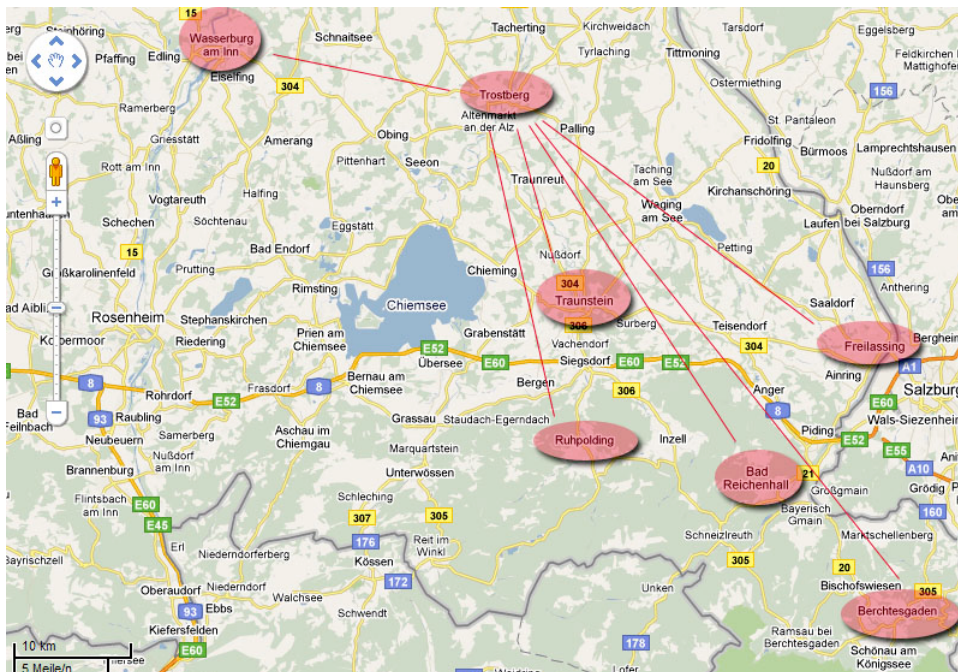


Abbildung 2: Lage des Klinikums Trostberg und der zuweisenden Kliniken²

² Quelle: Google maps, eigene Darstellung

Die Anzahl der im Durchschnitt in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg bei den Patienten mit mikrobiologisch bestätigter Infektion gegebenen Antibiotika sank bei steigenden Fallzahlen zwischen 2006 (13) und 2008 (51) von 1,62 auf 1,12 pro Fall. Anders war dies in den Voraufenthalten, dort erhielt jeder Patient durchschnittlich mehr als zwei verschiedene Antibiotika (2,22). Diese Zahl blieb im Untersuchungszeitraum praktisch konstant (s. Abbildung 3). In 12 Fällen wurde in der geriatrischen Abteilung Trostberg trotz positiver mikrobiologischer Befunde auf eine antibiotische Therapie verzichtet und in ebenfalls 12 Fällen (13,5%) ließ sich aus den Akten der Voraufenthalte keine antibiotische Therapie entnehmen. Dabei gibt es nur einen dokumentierten Fall aus der zuweisenden chirurgischen Abteilung der Kreisklinik Trostberg, bei dem überhaupt keine antibiotische Therapie (weder in der Rehabilitation noch in den Voraufenthalten) erfolgt war.

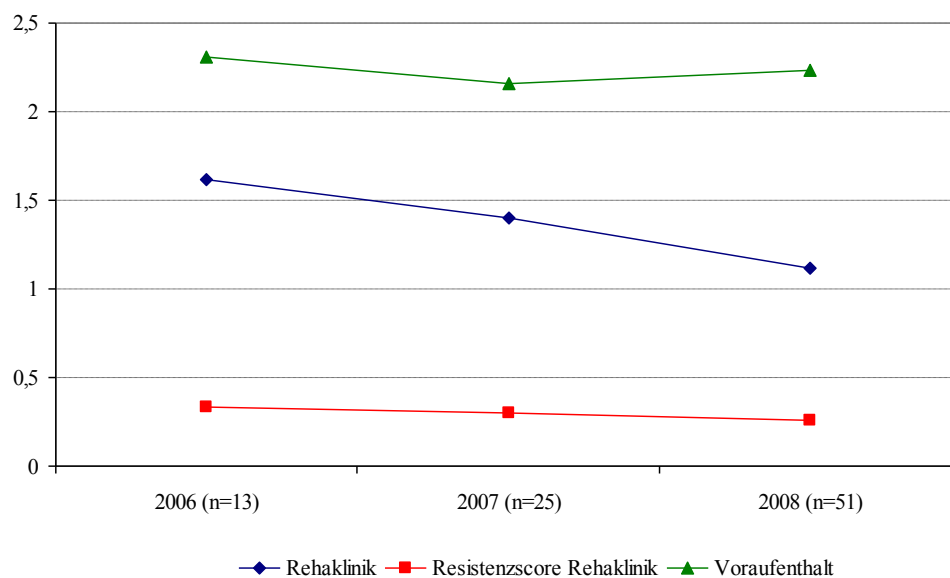


Abbildung 3: Antibiotikagabe pro Fall und Resistenzscore von 2006 bis 2008

Der durchschnittliche Resistenzscore aller Isolate zeigt zwischen 2006 und 2008 eine sinkende Tendenz (2006: 0,33 / 2007: 0,3 / 2008: 0,26).

Citrobacter spp. (n=3), *Staphylococcus aureus* und MRSA (jeweils n=2) wurden aufgrund der zu geringen Anzahl nicht ausgewertet. Streptokokken, Pneumokokken und *Acinetobacter spp.* kamen nicht vor. Weiterhin ließen sich zwei Erreger keiner der aufgeführten Gruppen zuordnen.

3.2 Erregerverteilung

3.2.1 Erregerverteilung in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

Aufgrund der fast ausschließlich vorliegenden Urinkulturen (97,8%) ließ sich in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg am häufigsten *Escherichia coli* (n=50) isolieren. Zusammen mit Klebsiellen (*Klebsiella pneumoniae*: n=13, *Klebsiella oxytoca*: n=1) und *Enterococcus spp.* (*E. faecalis*: n=25, *E. faecium*: n=5) als den am häufigsten vertretenen gram-positiven Erreger machten diese Pathogene bereits über 70% der Infektionen aus. *Pseudomonas spp.* (*Pseudomonas aeruginosa*: n=12) und *Proteus spp.* (*Proteus vulgaris*: n=1, *Proteus mirabilis*: n=10) sowie die Enterobacteriaceae ließen sich zusammengefasst in 23% nachweisen (*Enterobacter cloacae*: n=3, *Enterobacter aerogenes*: n=5). Infektionen durch *Staphylococcus aureus* oder MRSA waren selten. Generell bestand das Spektrum an isolierten Erregern in $\frac{3}{4}$ aller Fälle aus gram-negativen Bakterien. *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, Streptokokken, Pneumokokken, *Staphylococcus aureus* und andere Erreger, die sich keiner der in Tabelle 4 aufgelisteten Gruppen zuordnen ließen, wurden bei der nachfolgenden Abbildung zugunsten der Übersichtlichkeit und klinischen Relevanz unter „andere“ zusammengefasst. Abbildung 4 zeigt die beschriebene Verteilung der isolierten Erreger:

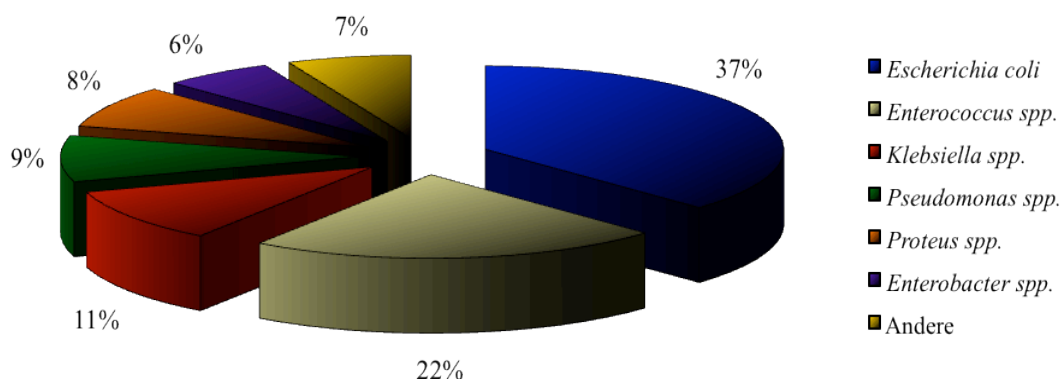


Abbildung 4: Erregerverteilung in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

3.2.2 Erregerverteilung in den zuweisenden Kliniken

Auch während des Aufenthaltes in den zuweisenden Kliniken hatten die untersuchten Patienten am häufigsten Infektionen durch *E. coli* (n=22; entspricht knapp 25%). Das Spektrum der isolierten Erreger weist jedoch einen höheren Anteil gram-positiver Erreger auf (hauptsächlich Staphylokokken und Enterokokken [jeweils 15; 2 MRSA-Fälle]). Die Verteilung lässt sich aus Abbildung 5 entnehmen. Insgesamt lag die Häufigkeit gram-positiver Isolate bei 37%. Pneumokokken und *Acinetobacter spp.* konnten in keinem Fall isoliert werden. *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, Streptokokken, Pneumokokken und weitere selten isolierte Erreger wurden unter „andere“ zusammengefasst.

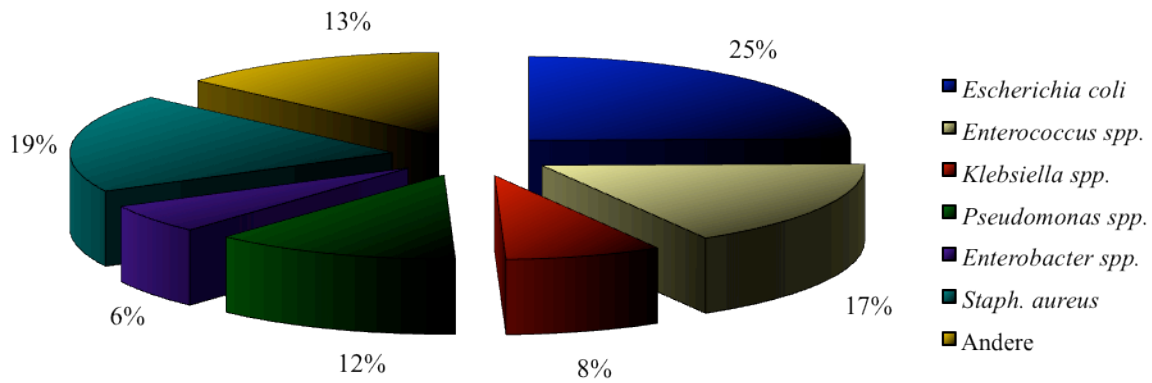


Abbildung 5: Erregerspektrum in den zuweisenden Kliniken

Abbildung 6 zeigt zusammenfassend alle Erreger, die im untersuchten Kollektiv isoliert wurden. Dabei werden Isolate in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung (gelb dargestellt, absteigende Reihenfolge) den Isolaten während der Voraufenthalte (blau) gegenübergestellt.

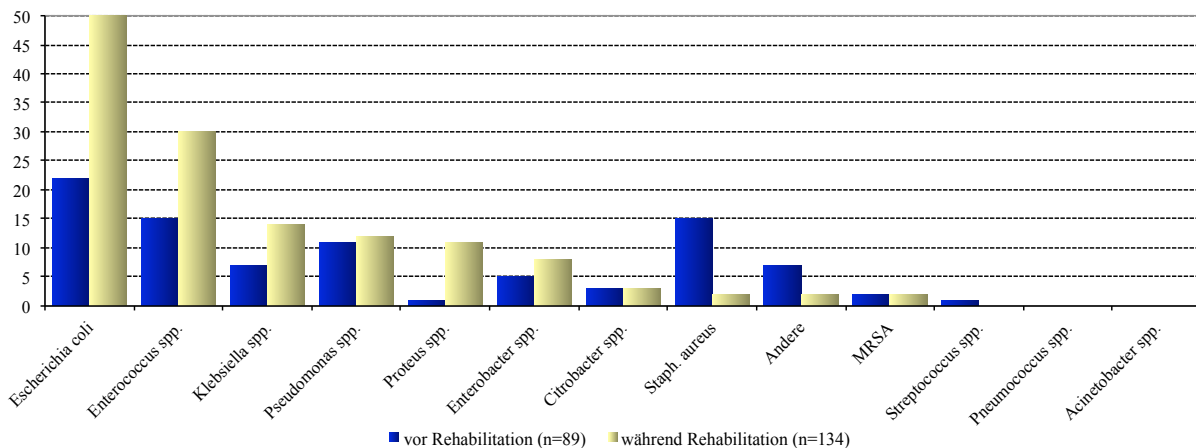


Abbildung 6: Erregerspektrum gesamt während des Voraufenthaltes bzw. des Aufenthaltes in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung

Tabelle 5 zeigt alle isolierten Erreger und gleichzeitig die verabreichten Antibiotika, welche im folgenden Kapitel 3.4 näher erläutert werden.

Erreger	Voraufenthalt		Rehabilitations- abteilung		Antibiotikum	Voraufenthalt		Rehabilitations- abteilung	
	n	%	n	%		n	%	n	%
<i>E. coli</i>	22	24,7	50	37,3	Cotrimoxazol	18	9,1	28	24,8
<i>Enterococcus spp.</i>	15	16,9	30	22,4	Fluorchinolone II	24	12,1	22	19,5
<i>Klebsiella spp.</i>	7	7,9	14	10,4	Cephalosporine II	49	24,7	20	17,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	11	12,4	12	9	Ampicillin+Sulbactam	18	9,1	9	8
<i>Proteus spp.</i>	1	1,1	11	8,2	Metronidazol	14	7,1	7	6,2
<i>Enterobacter spp.</i>	5	5,6	8	6	Cephalosporine IIIa	8	4,0	7	6,2
<i>Citrobacter spp.</i>	3	3,4	3	2,2	Fluorchinolone IV	7	3,5	5	4,4
<i>Staph. aureus</i>	15	16,9	2	1,5	Vancomycin	7	3,5	3	2,7
Andere	7	7,9	2	1,5	Amoxicillin/Ampicillin	3	1,5	3	2,7
MRSA	2	2,2	2	1,5	Piperacillin+Sulbactam	18	9,1	2	1,8
<i>Streptococcus spp.</i>	1	1,1	0	0	Andere	8	4,0	2	1,8
<i>Pneumococcus spp.</i>	0	0	0	0	Clarithromycin	13	6,6	2	1,8
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	0	0	Aminoglykoside	2	1	1	0,9
grampositive	33	37,1	34	25,4	Nitrofurantoin	0	0	1	0,9
gramnegative	56	62,9	100	74,6	Tetracyclin	2	1	1	0,9
					Carbapeneme	6	3	0	0
					Cephalosporine IIIb	1	0,5	0	0
					Penicillin	0	0	0	0
					Fluorchinolone III	0	0	0	0
					Flucloxacillin	0	0	0	0
Σ	89		134		Σ	198		113	

Tabelle 5: Übersicht der verabreichten Antibiotika und der isolierten Erreger der geriatrischen Rehabilitationsabteilung und während des Voraufenthaltes

3.3 Vergleich des Erregerspektrums aus den zuweisenden Kliniken und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

Stellt man die Erregerverteilung aus den zuweisenden Kliniken denjenigen aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg gegenüber, so finden sich deutlich mehr gramnegative Erreger in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg. Mittels Chi-Quadrat-Test ist der Unterschied jedoch gerade nicht statistisch signifikant ($p=0,086$; vgl. Tabelle 6).

	gram-positive Erreger	gram-negative Erreger	Σ
geriatrische Rehabilitation Trostberg	34	100	134
Voraufenthalte	33	56	89
Σ	67	156	223

$p=0,086$; Power=0,388

Tabelle 6: Vergleich des Erregerspektrums aus den Voraufenthalten und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg (Chi-Quadrat-Test)

3.4 Antibiotikaordnung

3.4.1 Verteilung der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung verabreichten Antibiotika

Die drei in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung am häufigsten verwendeten Antibiotika waren Cotrimoxazol (24,8%), Fluorchinolone der Gruppe II (Ciprofloxacin, 19,5%) und Cephalosporine der Gruppe II (Cefuroxim, 17,7%). Ampicillin/Amoxicillin mit Betalactamase-Inhibitor wurden in 8% der Fälle, Aminopenicilline ohne Betalactamaseinhibitor nur in 2,7% der Fälle verwendet. Ebenso wurde mit Cephalosporinen der Gruppe III (Ceftriaxon, 6,2%) oder mit Piperacillin+Sulbactam (1,8%) nur selten behandelt. Die Verwendung von Metronidazol (n=7) und Vancomycin (n=3) bei Patienten mit Harnwegsinfektionen wird in Kapitel 4.5 erörtert. Keine therapeutische Anwendung fanden Carbapeneme, Cephalosporine der Gruppe IIIb, Penicillin, Flucloxacillin oder Fluorchinolone der Gruppe III. Abbildung 7 gibt eine Übersicht der verordneten Präparate.

3.4.2 Verteilung der in den zuweisenden Kliniken verabreichten Antibiotika

Mit Abstand am häufigsten erfolgte in den zuweisenden Kliniken eine Antibiotikatherapie mittels Cefuroxim (24,7%), welches bei den chirurgischen Patienten die typische perioperative Infektionsprophylaxe darstellt. Ciprofloxacin wurde in 12,1% und Cotrimoxazol in 9,1% der Fälle eingesetzt. Reserveantibiotika wie Piperacillin+Sulbactam (9,1%) oder Carbapeneme (3%) kamen vergleichsweise häufig zum Einsatz. Clarithromycin wurde meist in Kombination mit Ceftriaxon oder Ampicillin+Sulbactam gegeben, z.B. bei einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie. Dies liegt ebenfalls über dem Anteil in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung (6,6 vs. 1,8%). Beim hier untersuchten Patientenkollektiv nicht gegeben wurden Penicillin G, Flucloxacillin und Fluorchinolone der Gruppe III.

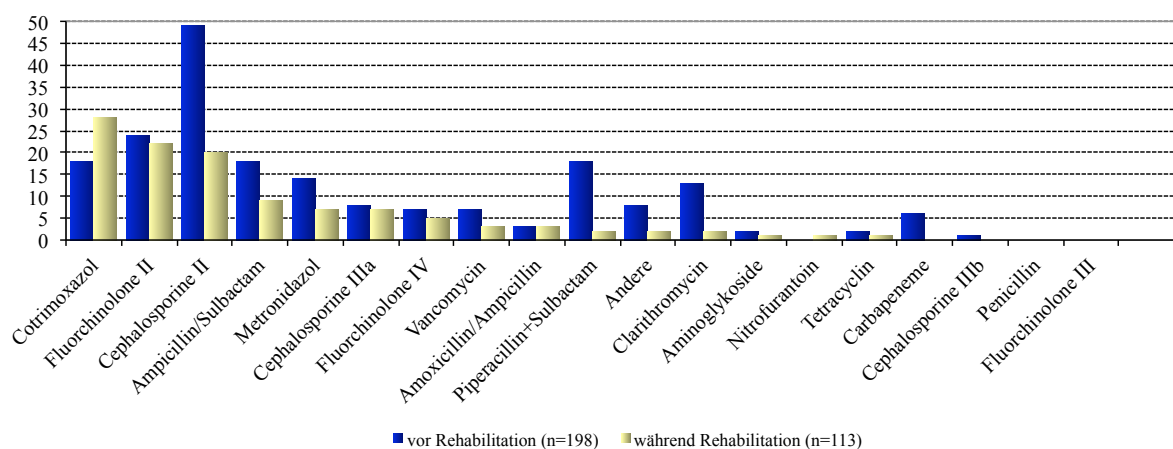


Abbildung 7: Vergleich der verordneten Antibiotika in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung und während des Voraufenthaltes

3.5 Resistenzraten in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

3.5.1 Gesamtbetrachtung der Resistenzraten

Betrachtet man die Resistenz der Isolate aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung der Kreisklinik Trostberg insgesamt, sind nahezu alle isolierten Erreger auf Penicillin G resistent (95,8%), wobei die Mehrzahl auf dieses Antibiotikum nicht getestet wurde (getestet n=24 von 134), da es sich z.B. um gram-negative Erreger handelte. Die Breitspektrum-Aminopenicilline Amoxicillin bzw. Ampicillin zeigen eine Resistenzrate von knapp 50% bzw. knapp 40% auf, wenn diese mit Betalactamaseinhibitoren (Sulbactam, Clavulansäure) kombiniert werden. Dicht beieinander liegen die Resistenzraten für Cotrimoxazol (30,8%), Cephalosporine der Gruppe II (23,9%) und Fluorchinolone der Gruppe II (23,7%). Relativ ungünstig ist die Situation bei Ceftriaxon (Resistenzrate insgesamt: 20%), das in der Klinik bei schwereren bzw. nosokomial erworbenen Infektionen verschiedenster Art (z.B. Pneumonie, Cholangitis/Cholezystitis, komplizierter Harnwegsinfekt) breit eingesetzt wird. Die Zahlen von 2006 bis 2008 zeigen eine Zunahme der mit Ceftriaxon behandelten Fälle; insbesondere in den zuweisenden Kliniken stieg der Einsatz dieses Antibiotikums von 0% auf 13,7%. Die Reserveantibiotika hingegen zeigen niedrige Resistenzraten (Carbapeneme 4,3%; Vancomycin 0% bei n=34 gram-positiven Keimen). Eine Übersicht über die Resistenzraten gibt Tabelle 7.

<i>E. coli</i>						<i>Klebsiella spp.</i>					
Antibiotikum	r	s	i	n	%	r	s	i	n	%	
Amoxicillin+Ampicillin	19	30	1	50	38	12	2	0	14	85,7	
Ampicillin/Sulbactam	18	30	2	50	36	6	4	4	14	42,9	
Cotrimoxazol	15	35	0	50	30	1	11	2	14	7,1	
Cefuroxim	4	44	2	50	8	4	10	0	14	28,6	
Ciprofloxacin	6	43	1	50	12	2	12	0	14	14,3	
Ceftriaxon	1	49	0	50	2	4	10	0	14	28,6	
Gentamicin	0	48	2	50	0	0	14	0	14	0	
Piperacillin+Sulbactam	2	46	2	50	4	3	10	1	14	21,4	
Meropenem	0	49	0	49	0	0	12	0	12	0	
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Enterobacter spp.</i>						<i>Proteus spp.</i>					
Antibiotikum	r	s	i	n	%	r	s	i	n	%	
Amoxicillin/Ampicillin	8	0	0	8	100	7	3	1	11	63,6	
Ampicillin+Sulbactam	7	0	1	8	87,5	1	9	1	11	9,1	
Cotrimoxazol	1	7	0	8	12,5	7	4	0	11	63,6	
Cefuroxim	8	0	0	8	100	2	9	0	11	18,2	
Ciprofloxacin	2	6	0	8	25	0	9	2	11	0	
Ceftriaxon	4	3	1	8	50	1	10	0	11	9,1	
Gentamicin	0	7	1	8	0	1	10	0	11	9,1	
Piperacillin+Sulbactam	4	2	2	8	50	0	11	0	11	0	
Meropenem	0	8	0	8	0	0	10	0	10	0	
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>E. faecalis</i>						<i>E. faecium</i>					
Antibiotikum	r	s	i	n	%	r	s	i	n	%	
Penicillin	16	0	1	17	94,1	5	0	0	5	100	
Amoxicillin/Ampicillin	0	25	0	25	0	4	1	0	5	80	
Ampicillin+Sulbactam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cotrimoxazol	4	9	1	14	28,6	0	2	3	5	0	
Cefuroxim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ciprofloxacin	16	8	1	25	64	4	1	0	5	80	
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gentamicin	10	15	0	25	40	2	3	0	5	40	
Piperacillin+Sulbactam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Meropenem	0	14	0	14	0	4	1	0	5	80	
Vancomycin	0	25	0	25	0	0	5	0	5	0	
<i>Pseudomonas spp.</i>						Gesamt					
Antibiotikum	r	s	i	n	%	r	s	i	n	%	
Penicillin	-	-	-	-	-	23	1	0	24	95,8	
Amoxicillin/Ampicillin	9	0	0	9	100	63	62	2	127	49,6	
Ampicillin+Sulbactam	-	-	-	-	-	34	46	9	89	38,2	
Cotrimoxazol	6	0	0	6	100	37	77	6	120	30,8	
Cefuroxim	-	-	-	-	-	21	65	2	88	23,9	
Ciprofloxacin	0	12	0	12	0	31	96	4	131	23,7	
Ceftriaxon	10	1	1	12	83,3	20	77	3	100	20	
Gentamicin	0	9	3	12	0	14	113	7	134	10,4	
Piperacillin+Sulbactam	1	9	2	12	8,3	10	82	8	100	10	
Meropenem	1	11	0	12	8,3	5	110	0	115	4,3	
Vancomycin	-	-	-	-	-	0	34	0	34	0	

r=resistent; s=sensibel; i=intermediär

Tabelle 7: Übersicht der Resistenzraten aller Erreger und Antibiotika(-gruppen), Isolate aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

Diese Ergebnisse werden im Folgenden für jeden Erreger getrennt dargestellt und graphisch abgebildet. Abbildung 8 zeigt die kumulierten Resistenzraten für die jeweiligen Wirkstoffe.

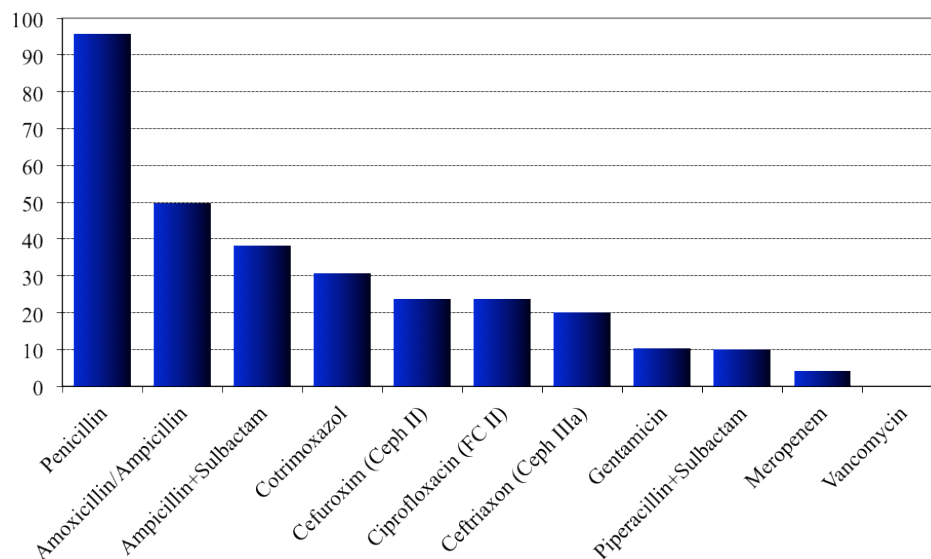


Abbildung 8: Resistenzverteilung nach Antibiotikagruppen (in %) in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg

3.5.2 Resistenzraten nach Erregern

3.5.2.1 *Escherichia coli*

Der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen, *Escherichia coli*, weist für Ampicillin/Amoxicillin+Sulbactam eine Resistenzrate von 36% auf. Cotrimoxazol und Amoxicillin weisen Resistenzraten von 30% bzw. 38% auf. Besonders niedrige Resistenzen liegen für Ciprofloxacin (12%) und Cefuroxim (8%) vor. Abbildung 9 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

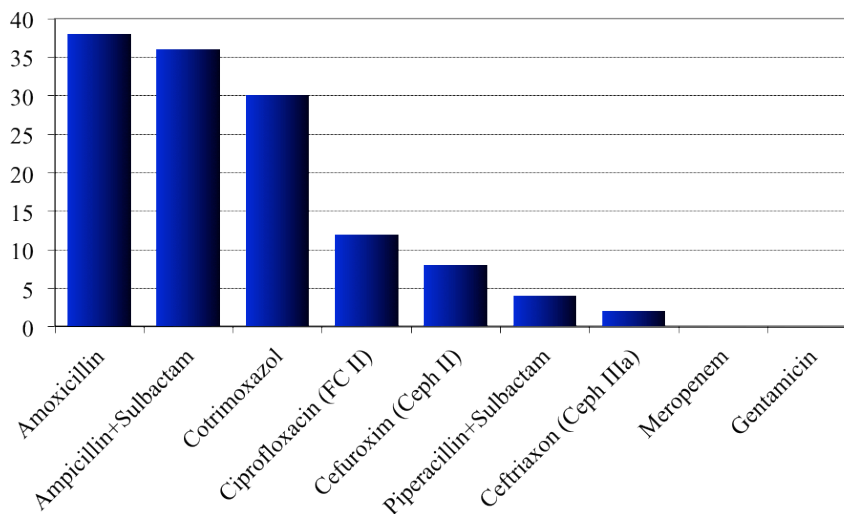


Abbildung 9: Resistenzrate *E. coli* (n=50, in %)

3.5.2.2 *Klebsiella spp.*

Amoxicillin ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Isolate mit *Klebsiella spp.* (85,7%) wirkungslos. Es finden sich noch höhere Resistenzen gegen Ampicillin+Sulbactam (42,9%) als bei *E. coli*. Für Cefuroxim ist die Resistenzrate befriedigend (28,6%). Auffallend ist eine recht hohe Resistenz auf Piperacillin+Sulbactam (3 von 14 Fällen, 21,4%). Für Ciprofloxacin ergibt sich mit 14,3% eine akzeptable Resistenzsituation. Niedrige Resistenzraten finden sich für Cotrimoxazol (7,1%), vgl. Abbildung 10.

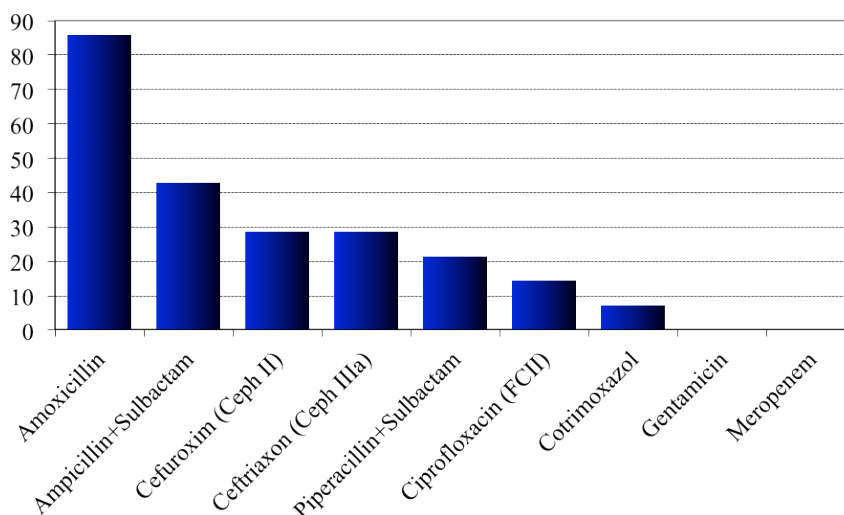


Abbildung 10: Resistenzrate *Klebsiella spp.* (n=14, in %)

3.5.2.3 *Proteus spp.*

Cotrimoxazol weist zusammen mit Amoxicillin bei *Proteus spp.* die höchste Resistenzrate auf (63,6%). Gegen Cefuroxim ist die Resistenzrate mäßig (18,2%). Der Erreger weist gegen Ampicillin+Sulbactam eine geringe Resistenz auf (9,1%). Gegen Ciprofloxacin, Piperacillin+Sulbactam und die Carbapeneme besteht keine Resistenz (0%), vgl. Abbildung 11.

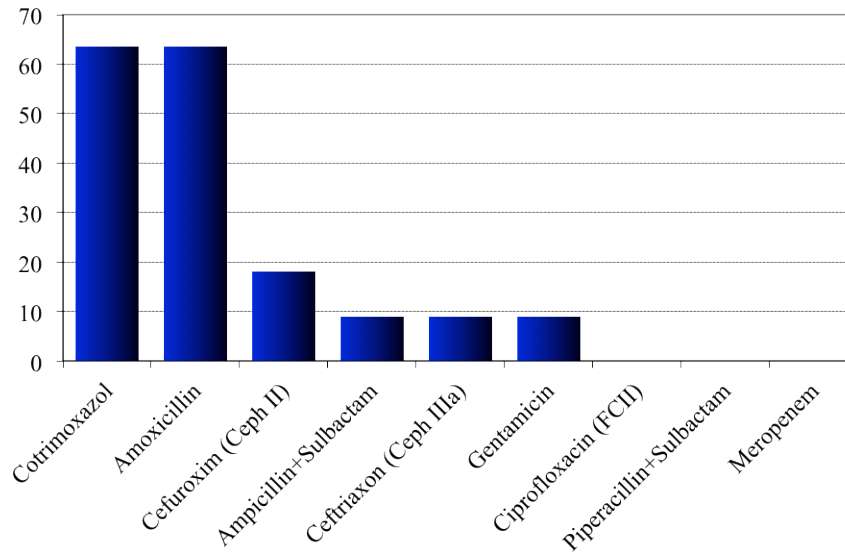


Abbildung 11: Resistenzrate *Proteus spp.* (n=11, in %)

3.5.2.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigt sich eine volle Empfindlichkeit für Ciprofloxacin und Gentamicin (jeweils 0% Resistenz). Die Resistenzraten für Piperacillin und Meropenem sind niedrig (jeweils 8,3%), vgl. Abbildung 12.

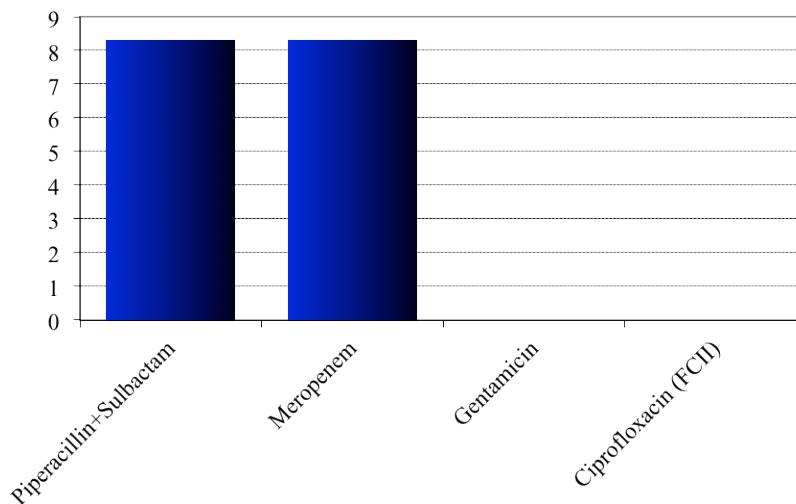


Abbildung 12: Resistenzrate *Pseudomonas aeruginosa* (n=12, in %)

3.5.2.5 *Enterobacter spp.*

Enterobacter spp.-Isolate weisen 100% Resistenz gegen Cefuroxim und Amoxicillin sowie hohe Resistenzen auf Ceftriaxon und Piperacillin+Sulbactam auf (jeweils 50%). Ciprofloxacin (25%) und Cotrimoxazol (12,5%) weisen mittelhohe Resistenzraten auf, vgl. Abbildung 13.

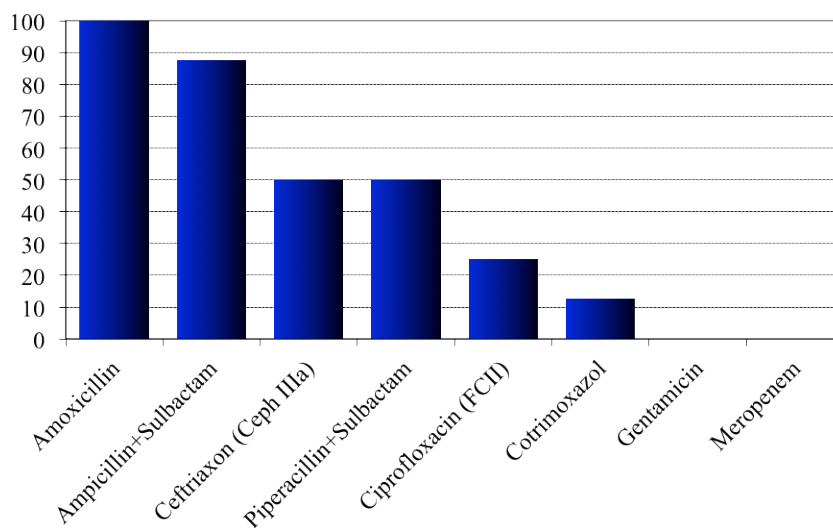


Abbildung 13: Resistenzrate *Enterobacter spp.* (n=8, in %)

3.5.2.6 *Enterococcus* spp.

Die *Enterococcus faecalis*-Isolate weisen für Ciprofloxacin (64%) die höchste Resistenzrate auf. Gegen Gentamicin besteht zu 40% Resistenz und gegen Cotrimoxazol besteht zu 28,6% Resistenz. Gegen Ampicillin/Amoxicillin ist der Erreger voll empfindlich (0% Resistenz), vgl. Abbildung 14.

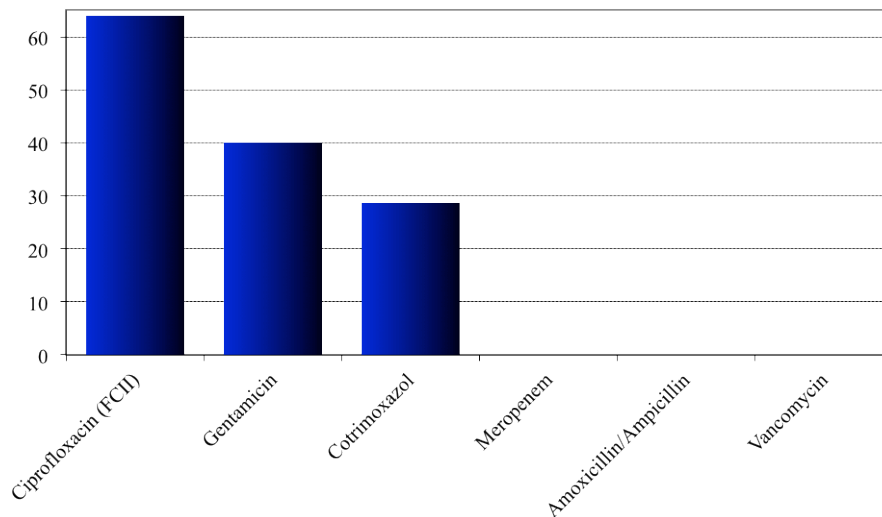


Abbildung 14: Resistenzrate *Enterococcus faecalis* (n=25, in %)

Enterococcus faecium weist naturgemäß hohe Resistenzen gegen Ampicillin/Amoxicillin, Fluorchinolone und Meropenem auf (jeweils 80%). Alle fünf isolierten Erreger waren empfindlich auf Cotrim (0% Resistenz). Ein Vancomycin-resistenter Keim war in diesem Patientenkollektiv ebenfalls nicht zu finden (0%), vgl. Abbildung 15.

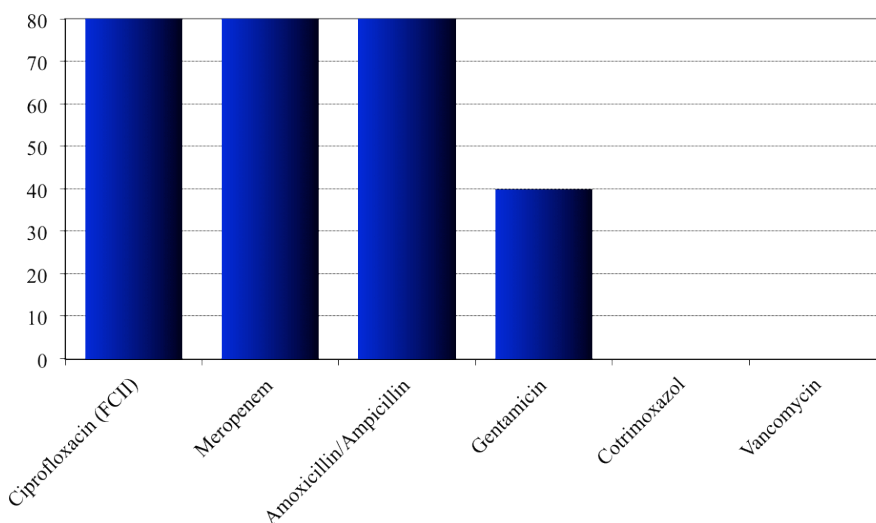


Abbildung 15: Resistenzrate *Enterococcus faecium* (n=5, in %)

3.6 *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis

In 58 von 89 Fällen (65,2%) wurde keine Stuhlkultur angelegt. Von den 31 gewonnenen Stuhlproben waren neun (29%) positiv bezüglich *Clostridium-difficile*-Toxin. Somit sind fast ein Drittel der Diarrhöen bei geriatrischen Rehabilitationspatienten nach (unter Umständen multipler) antibiotischer Behandlung *Clostridium-difficile*-assoziiert. Die Patienten hatten entweder im Voraufenthalt oder in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung an der Kreisklinik Trostberg in 20% ein Cephalosporin der II. Generation erhalten. Vancomycin (16,67%) und Metronidazol (13,33%) wurden im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis (1,3% bzw. 6,49%) wesentlich häufiger gegeben. Eine Assoziation eines spezifischen Antibiotikums mit dem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis gelingt nicht. Cefuroxim wurde in der *Clostridium-difficile*-Toxin-negativen Patientengruppe sogar noch häufiger (27,92%) als in der *Clostridium-difficile*-Toxin-positiven Gruppe verabreicht. Abbildung 16 und Abbildung 17 stellen das Spektrum der verabreichten Antibiotika in den beiden Patientengruppen dar.

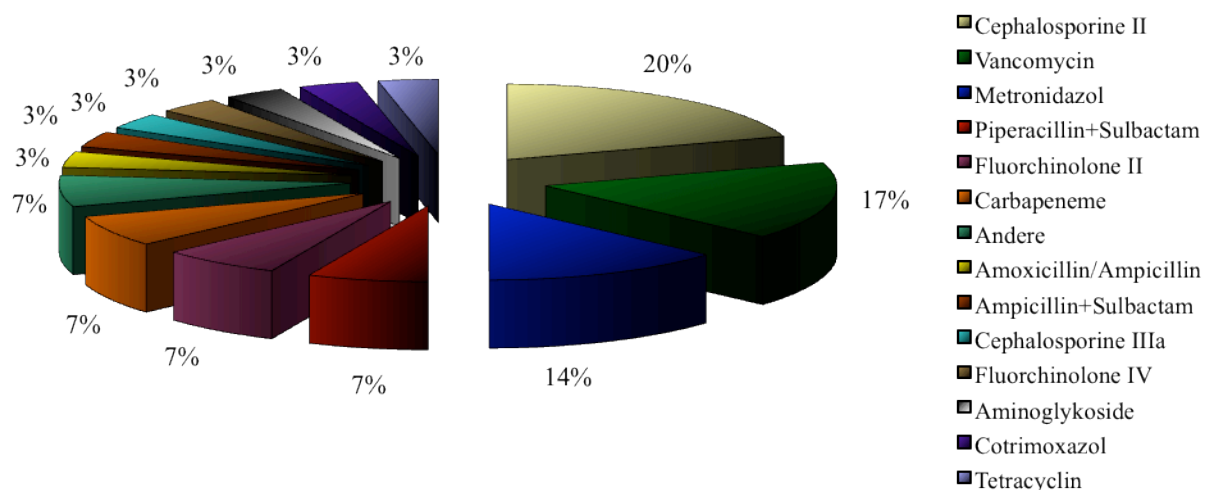


Abbildung 16: Antibiotikaverteilung bei Patienten mit *Clostridium-difficile*-assoziiierter Colitis

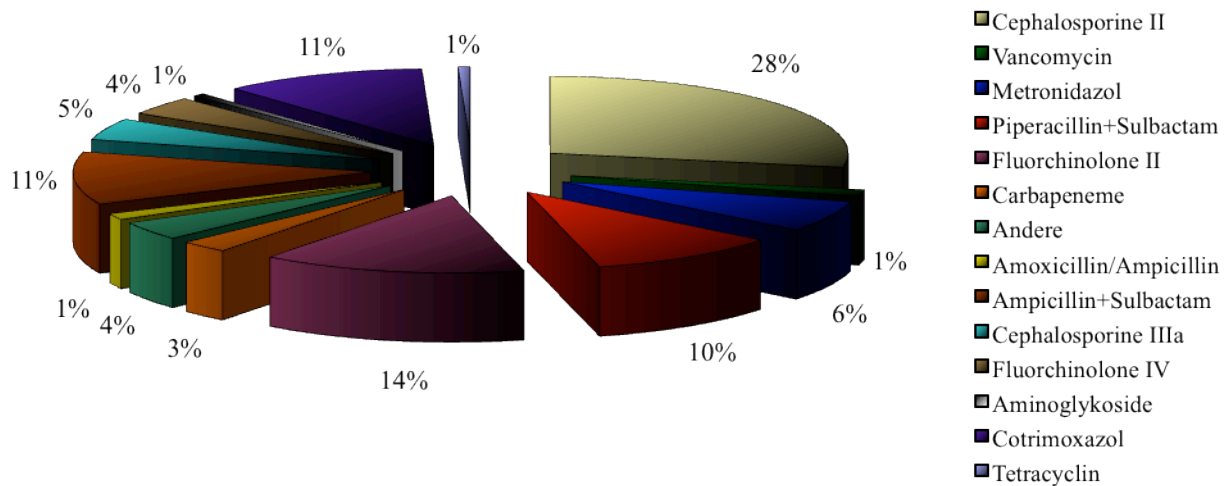


Abbildung 17: Antibiotikaverteilung bei Patienten ohne *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis

3.7 Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten resistenter Isolate

3.7.1 Resistenzsituation in Abhängigkeit der Anzahl im Vorfeld verabreichter Antibiotika

Um die Frage zu beantworten, inwiefern die Anzahl der im Vorfeld gegebenen Antibiotika eine Auswirkung auf die Resistenz der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung isolierten Erreger hat, wurde einerseits verglichen, ob eine Resistenz auf ein in den Voraufenthalten verabreichtes Antibiotikum nachzuweisen ist und andererseits, ob eine Korrelation zwischen dem Resistenzscore Rs^2 und der Anzahl zuvor verabreichter Antibiotika besteht. Zunächst wurden die in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung gewonnenen Isolate in zwei Gruppen eingeteilt:

- 1.) Erreger, die gegen in den Voraufenthalten verabreichte Antibiotika keine Resistenzen aufweisen
- 2.) Erreger mit Resistenz(en) gegen im Vorfeld eingesetzte Antibiotika

Dabei zeigte sich, dass Patienten, welche resistente Isolate aufweisen, signifikant mehr verschiedene Antibiotika erhalten hatten (im Median 3 Antibiotika: 25%-/75%-Perzentile: 1,0/5,0), als Patienten mit empfindlichen Isolaten (im Median 1 Antibiotikum: 25%-/75%-Perzentile: 1,0/2,0; $p < 0,001$, Wilcoxon- bzw. Mann-Whitney-Rangsummen-Test). Die Daten waren nicht normalverteilt (vgl. Abbildung 18).

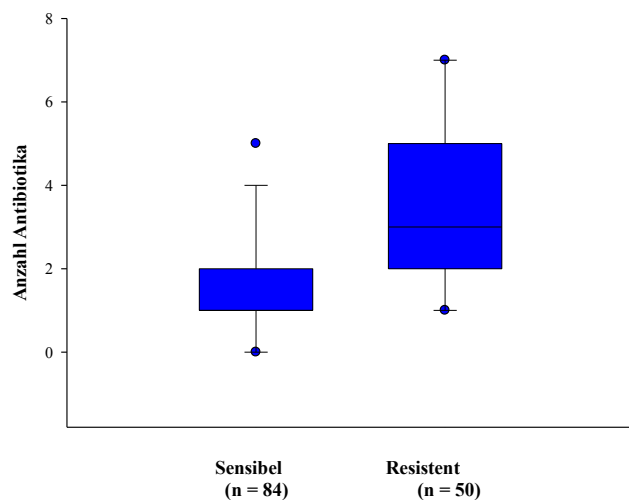


Abbildung 18: Abhängigkeit der Resistenz von der Anzahl der während des Voraufenthaltes gegebenen Antibiotika

3.7.2 Zusammenhang zwischen der Anzahl der im Vorfeld verabreichten Antibiotika und dem Resistenzscore Rs^2

Bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen der Anzahl der verschiedenen im Vorfeld gegebenen Antibiotika und dem Resistenzscore Rs^2 zeigt sich bei linearer Regressionsanalyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($R=0,386$, $p<0,001$): je mehr Antibiotika im Vorfeld verabreicht worden waren, um so höher war der Resistenzscore Rs^2 der Isolate aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung (vgl. Abbildung 19).

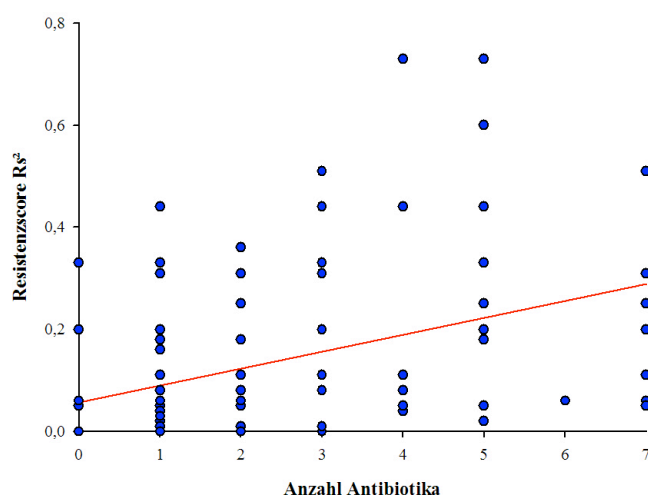


Abbildung 19: Abhängigkeit von Rs^2 von der Anzahl der verschiedenen im Vorfeld gegebenen Antibiotika

3.7.3 Resistenzscore in Abhängigkeit von der Hospitalisationsdauer des Voraufenthaltes

Beim Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer vor Verlegung in die geriatrische Rehabilitationsabteilung Trostberg mit dem Resistenzscore Rs^2 zeigt sich mittels linearer Regressionsanalyse ebenfalls ein signifikanter, positiver Zusammenhang ($R=0,220$; $p=0,011$): Je länger der stationäre Aufenthalt, umso höher der Resistenzscore (vgl. Abbildung 20).

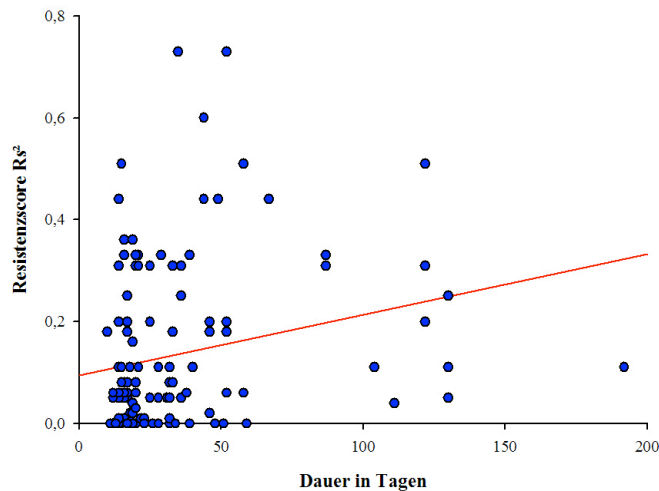


Abbildung 20: Abhängigkeit von Rs^2 von der Hospitalisationsdauer des Voraufenthaltes

3.7.4 Resistenzscore in Abhängigkeit vom Patientenalter

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges des Patientenalters mit dem Resistenzscore Rs^2 mittels linearer Regressionsanalyse ergibt sich ein signifikant negativer Zusammenhang ($R=-0,261$; $p=0,002$): Mit steigendem Alter nimmt Rs^2 ab (vgl. Abbildung 21).

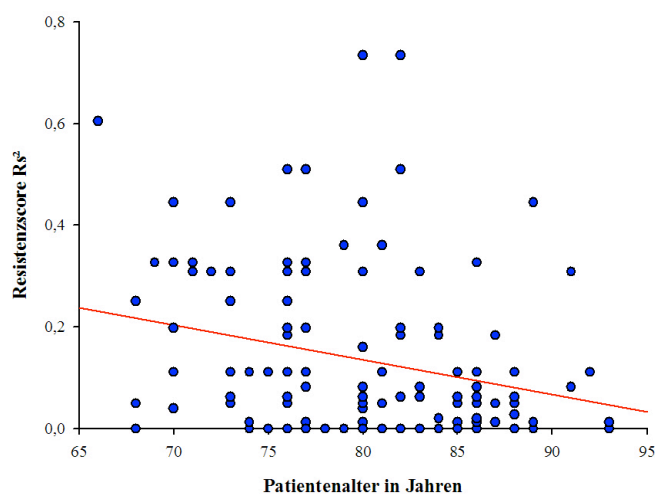


Abbildung 21: Abhängigkeit von Rs^2 vom Patientenalter

3.7.5 Resistenzscore in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges des Körpergewichtes der Patienten mit dem Resistenzscore Rs^2 der isolierten Erreger ergibt sich bei linearer Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang (vgl. Abbildung 22).

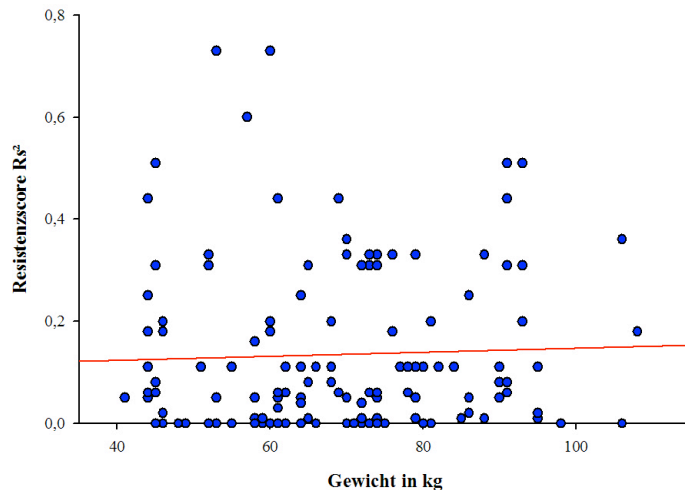


Abbildung 22: Abhängigkeit von Rs^2 vom Körpergewicht

3.7.6 Vergleich der Resistenzsituation bei Isolaten von immunsupprimierten versus nicht immunsupprimierten Patienten

Die Gruppe der Patienten, welche eine immunsuppressive Therapie erhielten ($n=12$), wurde mit der Gruppe ohne immunsuppressive Therapie verglichen ($n=77$). Immunsupprimierte Patienten wiesen einen geringfügig höheren Anteil an Bakterien auf, die auf ein im Voraufenthalt gegebenes Antibiotikum resistent waren, als die immunkompetente Gruppe (44% vs. 36%). Der Unterschied war gerade nicht signifikant ($p=0,057$). Der mittlere Resistenzscore Rs^2 war in beiden Gruppen praktisch gleich (0,3 vs. 0,29; $p=0,595$). Die durchschnittliche Anzahl der beim Voraufenthalt gegebenen Antibiotika war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (2,56 vs. 2,34; $p=0,901$). Die Abbildung 23-25 zeigen den Vergleich immunsupprimierte versus nicht immunsupprimierte Patienten graphisch.

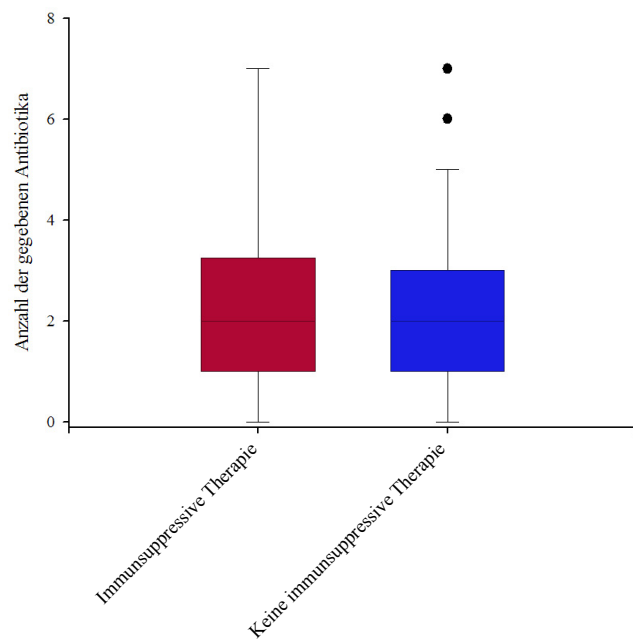


Abbildung 23: Anzahl der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg verabreichten Antibiotika bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten

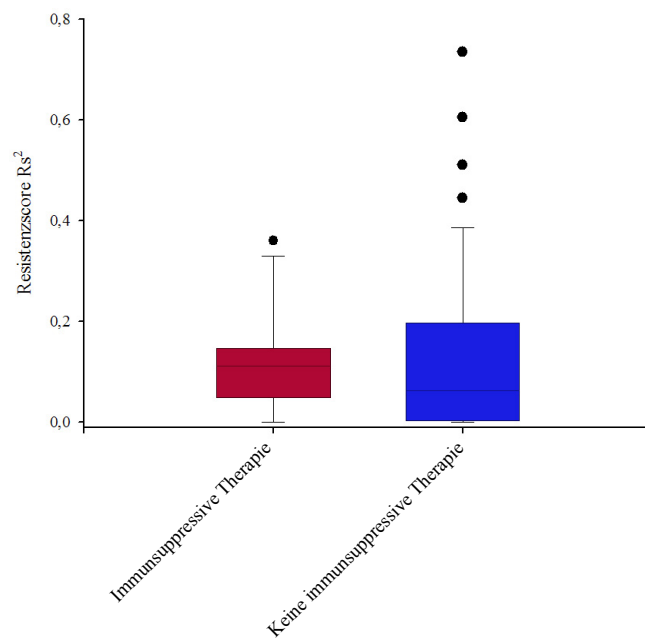


Abbildung 24: Resistenzscore Rs^2 bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten

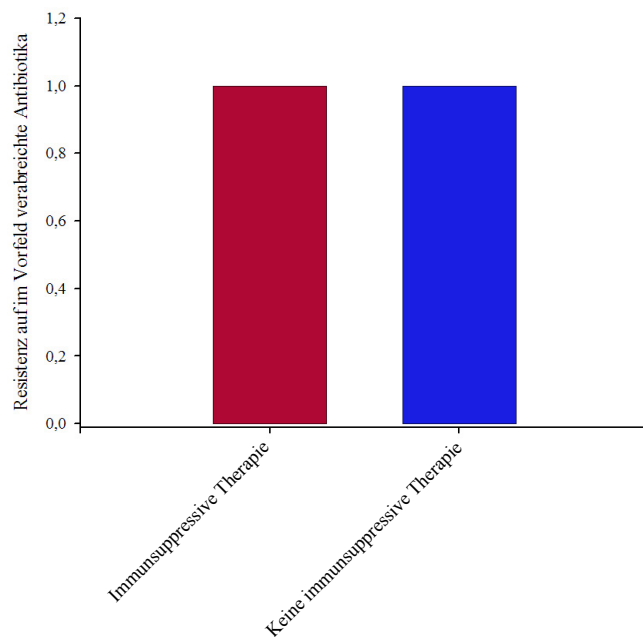


Abbildung 25: Resistenz auf im Vorfeld verabreichte Antibiotika bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten

3.7.7 Resistenzsituation in Bezug auf das Geschlecht

Beim Vergleich der Geschlechter war ein gerade signifikant durchschnittlich höherer Resistenzscore bei männlichen Patienten vs. weiblichen Patientinnen mit einem schwach signifikanten Zusammenhang nachzuweisen (0,34 vs. 0,24; $p=0,05$; Wilcoxon Rangsummentest). Nicht signifikant war der Unterschied in der Resistenzlage auf die im Vorfeld eingesetzten Antibiotika (0,41 vs. 0,34; $p=0,479$) und auf die Anzahl der gegebenen Antibiotika (2,53 vs. 2,24; $p=0,334$).

3.7.8 Zusammenschau der Ergebnisse

In Tabelle 8 und Tabelle 9 werden sämtliche Risikofaktoren für die Isolation von resistenten Erregern in einer Gesamtübersicht noch einmal dargestellt.

	n	Power	R	p
Anzahl verordneter Antibiotika beim Voraufenthalt	134	0,997	0,386	<0,001
Alter	134	0,864	0,261	0,002
Aufenthaltsdauer	134	0,726	0,220	0,011
Gewicht	133	0,066	0,0395	0,652 (NS)

NS: nicht signifikant

Tabelle 8: Analyse von Risikofaktoren für die Isolation resistenter Erreger (lineare Regression)

	n	resistent	empfindlich	p
Geschlecht	134	50	84	0,05
Immunsuppression	18	8	10	0,595 (NS)

NS: nicht signifikant

Tabelle 9: Analyse von Risikofaktoren für die Isolation resistenter Erreger (Wilcoxon-Rangsummen-Test)

3.7.9 Multivarianzanalyse der Risikofaktoren

Eine Multivarianzanalyse wurde durchgeführt, da anzunehmen war, dass einzelne, in der Regressionsanalyse identifizierte Risikofaktoren nicht unabhängig voneinander bestehen (z.B. Aufenthaltsdauer und Anzahl verordneter Antibiotika). Dabei bestätigte sich, dass der Resistenzscore positiv mit der Anzahl verordneter Antibiotika beim Voraufenthalt ($p < 0,001$) und negativ mit dem Alter ($p = 0,013$) korreliert ist. Die Aufenthaltsdauer zeigte sich nun nicht mehr unabhängig ($p = 0,269$). Die in den vorausgegangenen Berechnungen nicht signifikanten Parameter Gewicht, immunsuppressive Therapie und Geschlecht wurden in das Modell nicht mit einbezogen (vgl. Tabelle 10).

n=134; R=0,439; Power=1,0	t	p
Anzahl verordneter Antibiotika im Voraufenthalt	3,938	<0,001
Alter	-2,518	0,013
Aufenthaltsdauer	-1,111	0,269 (NS)

NS: nicht signifikant

Tabelle 10: Ergebnisse der Multivarianzanalyse

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, Daten zur Erregerverteilung und zur Resistenzlage in einer geriatrischen Rehabilitationsabteilung bei verschiedenen Infektionen zu gewinnen. Aufgrund der vorliegenden Antibiogramme von 2006 bis 2008 lassen sich die Resultate jedoch ausschließlich für Harnwegsinfektionen in der Geriatrie verwenden, da in 97,7% der Fälle Urinkulturen zur Auswertung eingesandt wurden. Im Folgenden werden die sechs häufigsten Erreger aus der Geriatrie erörtert und verglichen (s. Abbildung 4, S.19).

4.1 Erregerverteilung

Escherichia coli ist mit Abstand der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen, gefolgt von anderen gram-negativen Erregern wie *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* und den Enterokokken. Die genaue Verteilung der gefundenen Erreger hängt stark vom geographischen Standort und vor allem von der Population ab, die untersucht wurde. Bei geriatrischen Patienten, die mit nosokomialen Erregern in Berührung kommen, nimmt der Anteil von *Pseudomonas spp.* und Enterokokken deutlich zu (Nicolle 2002). Der überaus hohe Anteil an Enterokokken, der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg gefunden wurde, bestätigt die bereits bekannten Ergebnisse. Dass die Verteilung der Isolate während des Voraufenthaltes mehr gram-positive Bakterien enthält, lässt sich durch das andere Spektrum der Infektionsorte (insbesondere Abstriche aus Wunden, eingesandte ZVK-Spitzen, wesentlich höherer Anteil an Blutkulturen während der Voraufenthalte) erklären, obwohl letztlich im Vergleich gram-positive vs. gram-negative Erreger kein signifikanter Unterschied zwischen Voraufenthalt und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung festzustellen war. Die häufigsten Erreger im Voraufenthalt waren *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und Enterokokken, in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung ebenfalls *E. coli* und Enterokokken (vgl. hierzu Tabelle 5, S. 21).

4.2 Resistenzraten im regionalen und nationalen Vergleich

Um die Hypothese zu überprüfen, ob in der geriatrischen Rehabilitation Trostberg ein resistenteres Erregerspektrum als in einem Akutkrankenhaus existiert, wurden die Ergebnisse mit den erhobenen Resistenzdaten im Klinikum Traunstein während des selben Zeitraumes 2006 bis 2008 und den Daten der zuletzt erschienenen PEG-Resistenz-Studie von 2007 (Kresken 2007) verglichen. Dadurch gelingt ein Vergleich sowohl regional als auch national. Die Ergebnisse für die Resistenzraten der sechs häufigsten Erreger präsentieren sich insgesamt sehr heterogen, wie aus der Tabelle 11 zu entnehmen ist.

Escherichia coli weist in der geriatrischen Rehabilitation in Trostberg mit Ausnahme von Ampicillin+Sulbactam eine durchweg niedrigere Resistenzrate auf als die PEG-Daten und eine relativ ähnliche Rate wie im Klinikum Traunstein. Allerdings ist die Resistenz auf Ampicillin+Sulbactam und Cotrimoxazol im Vergleich zu den Daten aus Traunstein um 14% bzw. 5% höher. Vor allem bei Cefuroxim und Ciprofloxacin ist die Resistenzlage in Trostberg und auch in Traunstein deutlich günstiger als der nationale Vergleich, wie Tabelle 11 zeigt.

Klebsiella pneumoniae hat in der Rehabilitationsabteilung in Trostberg hingegen mit Ausnahme von Amoxicillin/Ampicillin, Cotrimoxazol und Gentamicin eine höhere Resistenzrate, sowohl im nationalen wie auch im regionalen Vergleich. Besonders auffällig ist die sehr hohe Resistenz in Trostberg auf Ceftriaxon (28,6%) und Piperacillin+Sulbactam (21,4%). Erneut ist die Resistenzrate bei Ampicillin+Sulbactam im Vergleich zu den Daten aus Traunstein um nahezu 23% höher.

Auch bei *Proteus mirabilis*-Isolaten aus Trostberg ist die Resistenz außer bei Ciprofloxacin und Meropenem deutlich höher als bei den PEG- und den Klinikum Traunstein-Daten. Im Vergleich zur Resistenzrate im Klinikum Traunstein ist die Resistenz auf Amoxicillin bzw. Ampicillin in Trostberg fast doppelt so hoch (63,6% vs. 32%).

Die Resistenzen in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg sind bei *E. faecalis* für Ciprofloxacin (64%) und Gentamicin (40%) höher als im Klinikum Traunstein und für Gentamicin höher als in der PEG-Resistenzstudie (dort liegen keine Daten zu Ciprofloxacin vor). Gegen Cotrimoxazol (28,6%) und Amoxicillin/Ampicillin (0%) ist die Resistenzlage günstiger als im Klinikum Traunstein, gegen Vancomycin ist der Erreger im regionalen Vergleich voll sensibel (0%). National gesehen ist die Resistenz gegen Amoxicillin/Ampicillin (1,6%) geringfügig schlechter.

Die *E. faecium*-Isolate in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung weisen mit jeweils 80% Resistenz gegen Amoxicillin/Ampicillin, Meropenem und Ciprofloxacin niedrigere Resistenzraten auf als im Klinikum Traunstein oder national. Auch hier zeigt sich jedoch eine um 10% höhere Resistenz gegen Gentamicin (40%) als im regionalen Vergleich.

Pseudomonas spp.-Isolate aus Trostberg sind voll empfindlich gegen Ciprofloxacin und Gentamicin (0% Resistenz). Allein für Meropenem (8,3%) lässt sich der Tabelle 11 eine höhere Resistenz sowohl im Vergleich mit dem Klinikum Traunstein (2%) als auch der PEG-Resistenzstudie (3,4%) entnehmen. Die Fallzahlen sind in der geriatrischen Abteilung Trostberg für *E. faecium* und *Pseudomonas spp.* allerdings zu niedrig, um einen validen Vergleich zu ziehen.

Nach Begutachtung der vorliegenden Daten aus Tabelle 11 lässt sich die Hypothese, dass in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg mit einem hoch resistenten Keimspektrum gerechnet werden muss, generell nicht bestätigen. Die Resistenzraten sind insgesamt gesehen und vor allem im Vergleich zur PEG erfreulich niedrig. Im Vergleich mit den Resistenzdaten des Klinikums Traunstein zeigen sich aber doch bei den häufig verwendeten Antibiotika hohe Resistenzraten (rot hervorgehoben).

<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Proteus mirabilis</i>		
Antibiotikum	%	PEG	TS	%	PEG	TS	%	PEG	TS
Penicillin G	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Ampicillin	38	54,9	40	85,7	100	100	63,6	29	32
Ampicillin+Sulbactam	36	34,7	22	42,9	22	20	9,1	5,4	7
Cotrimoxazol	30	34,4	25	7,1	14,3	13	63,6	33,2	37
Cefuroxim	8	15,3	8	28,6	15	17	18,2	4,1	8
Ciprofloxacin	12	26,4	17	14,3	12,5	9	0	9,5	18
Ceftriaxon	2	10	-	28,6	11	10	9,1	1,7	-
Gentamicin	0	10,3	5	0	6,2	5	9,1	6,2	9
Piperacillin+Sulbactam	4	5,6	6	21,4	7,7	9	0	0	2
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vancomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			<i>Pseudomonas spp.</i>		
Antibiotikum	%	PEG	TS	%	PEG	TS	%	PEG	TS
Amoxicillin/Ampicillin	0	1,6	1	80	87,6	85	-	-	-
Ampicillin+Sulbactam	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cotrimoxazol	28,6	-	57	0	-	56	-	-	-
Ciprofloxacin	64	-	49	80	-	92	0	18	12
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	40	30,3	34	40	35,2	30	0	9,5	3
Piperacillin+Sulbactam	-	-	-	-	-	-	8,3	14,3	2
Meropenem	0	2,5	0	80	88,8	82	8,3	3,4	2
Vancomycin	0	0	0	0	10,8	0	-	-	-

TB: geriatrische Abteilung Trostberg; TS: Klinikum Traunstein; PEG: PEG-Resistenz-Studie 2007

Tabelle 11: Vergleich der Resistenzraten der geriatrischen Abteilung Trostberg mit dem Klinikum Traunstein und der PEG-Resistenz-Studie 2007 (in %)

Zusammenfassend ergibt sich eine tendenziell höhere Resistenzrate in Trostberg im Vergleich zu den Daten aus Traunstein bei denjenigen Antibiotika, die in den Voraufenthalten bereits häufig verwendet wurden: Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Ampicillin+Sulbactam. Die erhobenen Daten zeigen, dass sich Harnwegsinfektionen in der geriatrischen Abteilung Trostberg und auch in der Klinik Traunstein schlecht mit Breitspektrumpenicillinen behandeln lassen, denn die Resistenzen gegen diese Antibiotika sind hoch.

4.3 Interpretation der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg verwendeten Antibiotika und Therapieentscheidung bei Harnwegsinfektionen

Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung durch den Gebrauch von Antibiotika (Nicoletti 2010) ist eine gezielte Therapie und eine exakte Indikationsstellung bei Harnwegsinfektionen von großer Bedeutung. Im Regelfall sollte keine Therapie erfolgen, wenn eine niedrige Keimzahl ($<10^5$ Erreger/ml) vorhanden ist und/oder klinische Symptome fehlen. Zudem hängt die Therapieentscheidung von Begleiterkrankungen wie vesikoureteraler Reflux, stattgehabter Nierentransplantation, geplantem Eingriff am Urogenitaltrakt oder Gravidität ab (Naber 2000). Ebenso muss bei asymptomatischen Patienten mit einem liegenden Dauerkatheter nicht behandelt werden. Im Gegenteil: Da der Katheter mit einem Biofilm überzogen wird, welcher Bakterien einen perfekten Schutz vor einer Immunantwort und vor einer suffizienten Antibiotikatherapie bietet, sind die Ausgangsbedingungen für die Resistenzselektion und ggf. -entwicklung durch niedrige, vor Ort erreichbare Konzentrationen von Antibiotika günstig. Eine asymptomatische Bakteriurie findet sich beim alten Patienten sehr häufig. Die Zahlen schwanken zwischen 25% und 50% bei Patienten in Seniorenheimen bzw. zwischen 5% bis 10% bei selbstständig lebenden Patienten. Dabei liegt der Anteil an symptomatischen Harnwegsinfektionen deutlich darunter. Es konnte gezeigt werden, dass die Verschreibung von Antiinfektiva unverhältnismässig hoch ist, was die Verbreitung von Resistenzen begünstigt (Nicolle 2002).

Antibiotika wie Fosfomycin und Nitrofurantoin sind für unkomplizierte, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen eine Alternative (Arslan 2005, AWMF S3 Leitlinie 2010 zu Harnwegsinfektionen). Für den Gebrauch in der Geriatrie sind sie nach Meinung des Autors nicht zu empfehlen, da die Harnwegsinfektion nosokomial erworben wurde und in der Mehrzahl der Fälle ein komplizierter Harnwegsinfekt therapiert werden muss. Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen mit resistenten Erregern werden in Kapitel 4.4 diskutiert.

Die exakte retrospektive Überprüfung der Therapie kann diese Arbeit aus folgenden Gründen nicht leisten: Da die signifikante Keimzahl bei Katheterträgern niedriger anzusehen ist als bei Patienten ohne Dauerkatheter, hätte der Aspekt bei der Datengewinnung berücksichtigt werden müssen. Ob bei den analysierten Antibiotogrammen ein symptomatischer Harnwegsinfekt oder lediglich eine asymptomatische Bakteriurie vorlag, war ebenfalls nicht Gegenstand dieser Arbeit. Zumindest wurde in 12 Fällen trotz positiver Urinkultur nicht antibiotisch behandelt (2006: $n=0$; 2007: $n=2$; 2008: $n=10$), so dass von einer asymptomatischen Bakteriurie oder einer selbstlimitierenden unkomplizierten Infektion ausgegangen werden kann. Mutmaßlich zeigt uns der im obigen Jahresvergleich zunehmende Verzicht auf eine antibiotische Therapie einen Erfolg auf die im Haus gelehrt Regel,

dass eben nicht jede Bakteriurie behandelt werden muss, oder aber dass die Indikation zur Urinkultur großzügiger gestellt wurde. Ebenso wenig berücksichtigt das Design dieser retrospektiven Analyse, ob ein komplizierter oder unkomplizierter Harnwegsinfekt therapiert wurde. In jedem Fall aber sollte vor Beginn einer antibiotischen Behandlung im stationären Bereich eine Keimdifferenzierung mittels Urinkultur erfolgen, um die begonnene Therapie, sofern nötig, resistenzgerecht anpassen zu können (Nicoletti 2010).

In zusammen 62% der Fälle wurden in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg zur Therapie von Harnwegsinfektionen Cotrimoxazol, Ciprofloxacin oder Cefuroxim (in absteigender Häufigkeit) verwendet. Diese Verteilung deckt sich nur teilweise mit den Empfehlungen der Literatur zu komplizierten und nosokomialen Harnwegsinfektionen: So wird z.B. Trimethoprim/Sulfomethoxazol nur für die akute, unkomplizierte Cystitis empfohlen (Naber 2000). Auch die amerikanischen Leitlinien empfehlen Trimethoprim/Sulfomethoxazol lediglich für eine unkomplizierte Cystitis und für Resistenzraten von unter 10-20% (Hooton 2010; IDSA, Warren 1999). Da die Resistenzrate gegen Cotrimoxazol in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg bei knapp über 30% liegt, sollte die Verwendung von Cotrimoxazol kritisch überdacht werden. Bezüglich Ciprofloxacin und Cefuroxim decken sich die Auswertungen dieser Arbeit mit den Empfehlungen der Leitlinien. Ebenfalls sollten nach dieser Datenlage Aminopenicilline, auch in Kombination mit Betalactamaseinhibitoren, vermieden werden, da die Resistenzraten je nach Erreger zwischen 38% und knapp 96% liegen. Einzig Enterokokken können mit Cotrimoxazol, Amoxicillin oder Ampicillin sehr gut therapiert werden. Da die Enterokokken nach *Escherichia coli* bereits die zweithäufigsten Isolate darstellen und gegen Cephalosporine intrinsisch resistent sind, erschwert dies die Abgabe klarer Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie.

Pseudomonas spp., *Enterobacter spp.* und *Proteus spp.* lassen sich ausgezeichnet mit Ciprofloxacin (Resistenzen zwischen 0% und 25%) behandeln. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Erregern ist jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahlen etwas eingeschränkt. Aus demselben Grund erfolgte keine Auswertung für *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* und MRSA bei noch niedrigeren Fallzahlen.

Erfreulich selten (vgl. Tabelle 5, S. 21) wurden in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg Cephalosporine der III. Generation sowie Piperacillin+Sulbactam als Therapie einer Harnwegsinfektion eingesetzt, die als sehr breit wirksame Antibiotika nicht Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Harnwegsinfektionen sind. Dennoch ist der jährliche Verbrauch von Ceftriaxon in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung, vor allem aber in den Voraufenthalten im Erhebungszeitraum von 2006 bis 2008 deutlich angestiegen: Ließ sich 2006 in den Voraufenthalten

kein Fall feststellen, der mit einem Cephalosporin der Gruppe III behandelt wurde (0%), stieg der Anteil dieser Antibiotikagruppe im Verhältnis zu allen eingesetzten Antibiotika in 2007 auf 4% und 2008 auf 13,7%. Dies kann Ausdruck steigender Resistenzraten sein, so dass Infektionen in den Voraufenthalten bereits breiter wirksam behandelt werden müssen. Diese Entwicklung ist besorgniserregend.

4.4 Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen mit resistenten Erregern

4.4.1 Hospitalisationsdauer und antibiotische (Vor-)Therapie

Ein wesentliches Ergebnis der Untersuchung war, dass die Anzahl der im Vorfeld gegebenen Antibiotika – und damit vermutlich eng korreliert, die Hospitalisationsdauer – wesentliche Risikofaktoren für die Isolation von resistenten Erregern darstellen. Aus der Literatur können verschiedene Risikofaktoren entnommen werden, die mit einer hohen Resistenzrate korrelieren: Gut evaluiert sind Hospitalisationen in den vorangehenden Monaten und eine Vorbehandlung mit Antibiotika (Calbo 2006, Ben-Ami 2009, Lautenbach 2002, Pop-Vicas 2005). Costelloe et al. konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Isolation von resistenten Erregern und dem zuvor verschriebenen Antibiotikum aufzeigen, welcher einen Monat nach Beendigung der Therapie am stärksten ist und bis zu zwölf Monate andauern kann. Je häufiger Antibiotika in den vorangegangenen zwölf Monaten verschrieben wurden, desto eher konnten resistente Erreger von den Patienten isoliert werden (Costelloe 2005). Die in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse können in diesem Aspekt die Angaben in der Literatur unter dem besonderen Blickwinkel der geriatrischen Rehabilitationseinrichtung bestätigen.

Auch Dauerkatheter-Träger und Patienten mit Operationen bzw. anatomischen Veränderungen des Urogenitalsystems haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von „Problem-Erregern“ (Arslan 2005, Mendelson 2005, Calbo 2006). Das Risiko, an einer Harnwegsinfektion zu erkranken, liegt für Katheterträger sogar zehnfach höher (Heudorf 2004). Andere Arbeitsgruppen konnten eine Demenz als unabhängigen Risikofaktor für hochresistente, gram-negative Erreger identifizieren (Pop-Vicas 2008). Diese Aspekte wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

4.4.2 Alter und Geschlecht

Die eigenen Untersuchungen ergaben – etwas überraschend – eine signifikante, negative Korrelation zwischen Resistenz bei den isolierten Erregern und Patientenalter. In der Literatur sind die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhanges zwischen Alter und Resistenz bei Isolaten uneinheitlich (Ben-Ami 2009, Lautenbach 2002). Ältere Menschen (>65 Jahre) haben dabei oft eine höhere Prävalenz

resistenter Erreger. Dies kann, insbesondere bei gram-negativen Bakterien, durch eine selektionierte Flora bei multimorbiden Patienten in Seniorenheimen erklärt werden. Meistens ergeben die Multivarianzanalysen jedoch, dass das Alter allein keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Nicolle 2002). Dass sich in der vorliegenden Arbeit eine negative Korrelation des Resistenzscores Rs^2 mit dem Alter ergab, ist nicht einfach zu erklären. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer Selektion von rüstigeren Patienten, die nach einer Rehabilitation teilweise zurück in die Selbstständigkeit entlassen werden sollen. Die in der Literatur vorliegenden Studien betrachteten jedenfalls meistens jüngere Patientengruppen als die hier untersuchte (siehe Tabelle 12).

Studie	Eigene Daten	Lautenbach 2002	Mendelson 2005	Arslan 2005	Ben-Ami 2009
Alter	80 (66-93)	67 (22-99)	79.9±11,7	45 (18-65)	> 65
Geschlecht	kein sign. Unterschied	kein sign. Unterschied	männlich ⁺	männlich*	männlich
Bezug auf	mehrere AB	FQ	ESBL	CF	ESBL

AB: Antibiotika; FQ: Fluorchinolone; CF: Ciprofloxacin; ⁺ p=0,05; * für komplizierte Harnwegsinfektionen

Tabelle 12: Vergleich publizierter Studien mit den eigenen Daten bezüglich der Risikofaktoren Alter und Geschlecht

Immerhin hat eine der publizierten Studien ebenfalls eine negative Korrelation zwischen resistenten Isolaten und Alter finden können (Rogers 2008).

Diese Untersuchung konnte keine Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht als Risikofaktor für resistente Isolate feststellen. Die männlichen Patienten wiesen einen nicht signifikant höheren Resistenzscore auf. Die in Tabelle 12 zitierten Literaturquellen und die Untersuchung von Rogers (2008) weisen teils signifikant, teils im Trend einen höheren Anteil resistenter Isolate beim männlichen Geschlecht auf. Die beschriebenen Unterschiede können mit dem häufigeren Auftreten von komplizierten Harnwegsinfektionen bei Männern aufgrund der Prostatahyperplasie im höheren Alter begründet werden.

4.4.3 Adipositas und immunsuppressive Therapie

Die Anzahl adipöser Menschen in den Industrie- und beginnend auch in Schwellenländern (wie z.B. China) wächst stetig und hat insbesondere in den Vereinigten Staaten bereits endemische Ausmaße angenommen (Flegal 2010). Übergewicht ist mehreren Studien zufolge mit gehäuften Infektionen im (intensiv-)stationären Bereich, längeren Krankenhausaufenthalten und einer höheren allgemeinen Komorbidität assoziiert. Serrano et al. zeigten in ihrer Studie von 2010, dass übergewichtige

Traumapatienten ein höheres Risiko besitzen, an einer Pneumonie oder Wundinfektion zu erkranken. Harnwegsinfektionen traten generell nicht häufiger auf, sondern nur in der Untergruppe übergewichtiger Patienten mit Begleiterkrankungen. Es stellt sich die weiterführende und klinisch relevante Frage, ob es in dieser Gruppe eine höhere Rate an resistenten Erregern gibt. Dies erscheint angesichts des Zusammenhangs von längeren Krankenhausaufenthalten und häufigeren Infektionen inklusive antibiotischen Therapien plausibel. In dieser Untersuchung ließ sich jedoch keine Korrelation des Körpergewichtes mit einem höheren Resistenzscore bei Isolaten von geriatrischen Patienten feststellen. Einschränkend muss angemerkt werden, dass in dieser Untersuchung lediglich eine Korrelation zum Körpergewicht und nicht eine Gruppenbildung unter Berücksichtigung des BMI vorgenommen wurde.

Eine immunsuppressive Therapie als Risikofaktor für ein resistenteres Keimspektrum lässt sich in der aktuellen Literatur nicht feststellen. Im Patientenkollektiv, das in dieser Arbeit untersucht wurde, stellt es ebenfalls keinen eigenständigen, signifikanten Risikofaktor für eine höhere Resistenzproblematik unter den Isolaten dar. Das antibiotische Regime muss dementsprechend bei einem Harnwegsinfekt bei geriatrischen, immunsupprimierten Patienten, nicht eskaliert werden. Allerdings muss angemerkt werden, dass die Fallzahl in der eigenen Untersuchung zu klein war, um einen Unterschied mit hoher Sicherheit nachweisen zu können. Eine Untersuchung mit einer höheren Anzahl immunsupprimierter Patienten könnte kleinere Unterschiede eventuell erkennen lassen.

4.5 *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis

Die *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis stellt insbesondere für ältere Patienten (>60 Jahre), die lange antibiotisch behandelt werden, eine gefährliche Komplikation einer vorangegangenen antibiotischen Therapie dar. Die Literatur weist ein erhöhtes Risiko für eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis beim Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen aus, weiterhin bei langen Krankenhausaufenthalten, hohem Alter, Verwendung nasogastraler Sonden und Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (Simor 2010, Kallen 2009). Selbst wenn immer wieder Clindamicin, Cephalosporine der Gruppe III und Fluorchinolone als Auslöser genannt werden, kann eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis grundsätzlich bei jeder Antibiotikatherapie auftreten. Bereits eine Einmaldosis, wie z.B. bei einer perioperativen Prophylaxe, kann ausreichen, um eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis hervorzurufen. Da in der hier vorliegenden Studie ein Patientenkollektiv mit vielen der oben genannten Risikofaktoren untersucht wurde, lag es nahe, eine Assoziation zwischen den eingesetzten Antibiotika und dem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis zu untersuchen. Zunächst zeigte sich im Vergleich, dass die Häufigkeit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis in dieser Arbeit nicht über der von Gerding beschriebenen

liegt (29% versus 15-30%, Gerding 1995), aber doch häufig nachzuweisen ist. Während in der Literatur häufig eine Assoziation zur Verwendung von Fluorchinolonen, Clindamycin oder Cephalosporinen beschrieben wird, gelang die Darstellung einer solchen Assoziation in dieser Arbeit nicht: In der Kontrollgruppe ohne Nachweis von *Clostridium-difficile*-Toxin wurden Cephalosporine der II. Generation (Cefuroxim) sogar häufiger verabreicht.

Aufgrund dieser insbesondere für den geriatrischen Patienten (lebens-)bedrohlichen Nebenwirkung im Rahmen einer antibiotischen Behandlung ist eine antibiotische Therapie mit einer klaren Indikationsstellung essentiell. So lässt sich die Anzahl *Clostridium-difficile*-assoziierter Colitiden wirkungsvoll reduzieren (Kallen 2009). Der Anteil von in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg verabreichtem Metronidazol und Vancomycin (vgl. Tabelle 5, S. 21; insgesamt 8,9%) mag nach Meinung des Autors als eingeleitete Therapie einer *Clostridium-difficile*-assozierten Colitis und nicht als Ausdruck der Therapie bei einer Harnwegsinfektion verstanden werden. In dieser Untersuchung wurde nicht berücksichtigt, dass eine *Clostridium-difficile*-Toxin positive Stuhlkultur nicht immer mit einer therapiebedürftigen Colitis einhergeht (Gerding 1995).

4.6 Beurteilung des neu definierten Resistenzscores Rs

Bisher wurden Resistenzen in Untersuchungen im Allgemeinen nur Erreger-bezogen verglichen. Dies ist sicherlich auch die exaktere Methode, jedoch erschwert dies einen Überblick über die Resistenzproblematik in einem größeren Rahmen mit unterschiedlichen Erregern. Der hier definierte Resistenzscore Rs gibt die relative Resistenz eines Isolates an den Antibiotikaklassen an, auf die die jeweilige Erregerspezies üblicherweise voll empfindlich ist. Dies macht Sinn, da z.B. Enterokokken oder *Pseudomonas spp.* bereits intrinsisch auf erheblich weniger Antibiotikaklassen empfindlich sind als z.B. *Escherichia coli*. Dieser „relative“ Wert erlaubt nun – mit gewissen Einschränkungen – auch einen Vergleich von „Resistenz“ über die einzelnen Erregerklassen hinweg und eine erregerübergreifende Korrelation mit anderen Parametern. Da die klinische Bedeutung einer Resistenz wohl nicht linear mit der Zunahme der Resistenz ansteigt, erschien das Quadrat des Rs eine geeignete Größe, die Bedeutung der Resistenz-Differenzen adäquat abzubilden. Es muss einschränkend angemerkt werden, dass ein ähnlicher Ansatz in der Literatur bisher nicht vorgenommen wurde und die vorliegende Untersuchung der erste Versuch einer Evaluation bzw. Charakterisierung dieses Parameters für die „allgemeine Resistenz“ darstellt.

4.7 Schlusswort zur praktischen Vorgehensweise

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Resistenz von in einer geriatrischen Rehabilitationsabteilung isolierten Erregern bestätigen das Prinzip, dass durch vorangegangene Antibiotikatherapie – die immerhin fast 90% der untersuchten Patienten erhalten hatten – eine resistenterere Flora selektioniert wird, und zwar, je umfangreicher die vorangegangene Antibiotikatherapie, umso mehr Resistenzen. Auch wenn die Untersuchungen nicht gerade ein „katastrophales“ Resistenzspektrum in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung zeigten, so unterstreichen die Ergebnisse doch die Forderung, eine Antibiotikatherapie rational einzusetzen und „soviel wie gerade nötig, aber so wenig wie möglich“ davon zu verschreiben. Dazu gehört, insbesondere in Hinblick auf Harnwegsinfektionen, auch wirklich nur Infektionen (und keine Besiedelung) zu behandeln. Konkret zeigen die Ergebnisse, dass die Resistenzraten für Harnwegsinfektionen verursachende Erreger gegen Cotrimoxazol und auch gegen Aminopenicillin/Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen mittlerweile so hoch geworden sind, dass diese Antibiotikaklassen zur empirischen Therapie nicht mehr empfohlen werden können. Für die Fluorchinolone und insbesondere die Cephalosporine sind die Resistenzraten noch in einem Bereich, der einen Einsatz in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung rechtfertigt, und diese liegen für die geriatrische Rehabilitationsabteilung in Trostberg im Trend günstiger als die PEG-Daten von 2007. Schließlich konnte kein „Risiko-Antibiotikum“ für die Entstehung einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis identifiziert werden – man muss letztendlich bei jeder Antibiotikatherapie mit dem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis als Komplikation rechnen.

5 Zusammenfassung

Antibiotika-resistente Bakterien stellen für die erfolgreiche Therapie von Infektionen ein zunehmendes Problem dar. Für Rehabilitationsabteilungen liegen bis dato wenig Daten zur Resistenzlage und zum Antibiotikagebrauch vor. Daher wurde in dieser retrospektiven Quer- und Längsschnittstudie in der Abteilung für geriatrische Rehabilitation an der Kreisklinik Trostberg das Keimspektrum mit seinen Antibiotikaresistenzen, die Antibiotikaverordnung in der zuweisenden Abteilung und mögliche Risikofaktoren für eine Resistenzentstehung untersucht. Die Hypothese der Arbeit war, dass in einer Rehabilitationsabteilung durch vorangegangene antimikrobielle Therapien und lange stationäre Voraufenthalte ein resistenteres Keimspektrum zu finden ist als in den zuweisenden Kliniken. Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Resistenzrate und der Aufenthaltsdauer in den stationären Voraufenthalten, Alter, Geschlecht, Gewicht und einer immunsuppressiven Therapie besteht sowie erfasst, wie häufig eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis als Komplikation einer antibiotischen Therapie mit ggf. Häufung bei bestimmten Antibiotika auftrat.

Im Untersuchungszeitraum von Mai 2006 bis Dezember 2008 wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen an der Abteilung für geriatrische Rehabilitation an der Kreisklinik Trostberg analysiert. Dabei wurden Kulturen aus Urin, Blut und Sputum berücksichtigt, in denen ein oder mehrere Erreger nachweisbar waren. Die Fälle wurden anhand einer Datenbankabfrage des korrespondierenden mikrobiologischen Labors ermittelt. Über die krankenhaus eigene Software wurden die digitalisierten Antibiogramme ausgelesen und in einer Datenbank erfasst. Anhand der Akten über den stationären Aufenthalt in Trostberg und der Voraufenthalte wurden alle weiteren benötigten Daten gewonnen. Das Erregerspektrum aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg wurde mittels Chi-Quadrat-Test dem Spektrum an im Voraufenthalt ermittelten Erregern gegenübergestellt. Die Resistenzraten wurden regional mit den Resistenzraten im Klinikum Traunstein und national mit den Ergebnissen der PEG-Resistenzstudie 2007 verglichen. Die Korrelation der Risikofaktoren wurde mit linearer und multipler Regression geprüft. Für den Vergleich der Gruppen männlich vs. weiblich bzw. immunsupprimierte vs. nicht immunsupprimierte Patienten wurden der Wilcoxon Test und der Rank Sum Test verwendet. Der Vergleich Anzahl Antibiotika vs. Resistenz auf Vorantibiotika wurde mittels One Way ANOVA durchgeführt.

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie über das Keimspektrum in einer Rehabilitationsklinik beschränkt sich aufgrund der in 97% der Fälle vorliegenden Antibiogramme aus Urinkulturen im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen. In 89 Episoden fanden sich 134 Erreger. 12 Patienten standen

unter einer immunsuppressiven Therapie mit z.B. Corticosteroiden oder Antirheumatika. Die Harnwegsinfektionen in der Abteilung für geriatrische Rehabilitation in Trostberg zeigten sich am häufigsten durch *Escherichia coli* hervorgerufen (37,3%), gefolgt von Enterokokken und Klebsiellen (zusammen 32,8%). Die aus den umliegenden Häusern zugewiesenen Patienten entstammten mehrheitlich aus chirurgischen Abteilungen. 86,5% der Patienten mit Erregernachweis in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung hatten während des Voraufenthaltes ein Antibiotikum erhalten. Das Erregerspektrum in den zuverlegenden Abteilungen hatte daher einen etwas höheren Anteil gram-positiver Erreger als in der Abteilung für geriatrische Rehabilitation. Die Resistenzraten sind im Vergleich zu den Daten der PEG-Resistenzstudie 2007 tendenziell niedriger. Insbesondere bei den am häufigsten während des Voraufenthaltes eingesetzten Substanzen Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Ampicillin/Sulbactam sind die Resistenzen in der geriatrischen Abteilung in Trostberg im Vergleich zu den Daten aus dem Klinikum Traunstein jedoch oftmals höher. Die in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung am häufigsten verwendeten Antibiotika (Cotrimoxazol, Cefuroxim und Ciprofloxacin) decken sich zum einen gut mit den in Leitlinien zur Therapie von Harnwegsinfektionen vorgeschlagenen Substanzen, zum anderen gut mit der Resistenzsituation. Das jetzige Mittel erster Wahl Cotrimoxazol sollte allerdings wegen zu hoher Resistenzraten nicht mehr verwendet werden. Auch Breitspektrumpenicilline zeigen bereits eine schlechte Wirksamkeit. Relativ günstig ist die Situation in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung (noch) für die Cephalosporine.

Ein signifikant positiver Zusammenhang konnte in dieser Untersuchung zwischen der Antibiotikaresistenz und der Anzahl der im Vorfeld verabreichten Antibiotika festgestellt werden. Mit diesem Parameter vermutlich assoziiert, ergab sich auch ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Dauer der Voraufenthalte und der Resistenz. Erstaunlicherweise war das Alter negativ mit der Resistenz der in der geriatrischen Rehabilitationseinrichtung isolierten Erreger korreliert. Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen Resistenz und Geschlecht oder immunsuppressiver Therapie festgestellt werden. Eine Assoziation eines speziellen Antibiotikums mit dem Auftreten einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Colitis konnte nicht gefunden werden.

An konkreten Konsequenzen aus den Ergebnissen der Untersuchung ergibt sich für die geriatrische Rehabilitationsabteilung in Trostberg die Empfehlung, den Einsatz von Cotrimoxazol bei der empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen wegen allgemein hoher Resistenzraten zu überdenken. Risikogruppen wie immunsupprimierte Patienten müssen bezüglich eines Harnwegsinfektes nicht anders als immunkompetente Patienten antimikrobiell therapiert werden. Da die Anzahl der im Vorfeld eines Aufenthaltes auf einer geriatrischen Rehabilitationsabteilung verabreichten Antibiotika signifikant mit Resistenzen der Isolate korreliert sind und ein ursächlicher

Zusammenhang nahe liegt, soll generell eine rationale, sparsame Antibiotikatherapie durchgeführt werden, um das Problem der zunehmenden Resistenzen nicht noch zu verstärken.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Begriff	Bedeutung
ANOVA	Analysis of Variance
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Betalactamase-Inhibitor
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CAPNETZ	Studiennetzwerk ambulant erworbene Pneumonie
DART	Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DNS	Desoxy-Ribo-Nukleinsäure
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	Extended-spectrum Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
JAMA	Journal of the American Medical Association
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

MABUSE	Medical antibiotic use Surveillance and Evaluation: www.if-freiburg.de
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM-1	New Delhi-Beta-Metallo-Lactamase-1
PDF	Portable Document Format
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
RKI	Robert-Koch-Institut
Rs	Resistenzscore
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen: http://sari.ipse-freiburg.de
Spp.	Spezies
VIM	Verona Integron Encoded metallo- β -Lactamase
WHO	World Health Organisation
ZARS	Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika: www.resistenztabellen.de

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auszug aus der Datenbank.....	15
Abbildung 2: Lage des Klinikums Trostberg und der zuweisenden Kliniken	17
Abbildung 3: Antibiotikagabe pro Fall und Resistenzscore von 2006 bis 2008	18
Abbildung 4: Erregerverteilung in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg	19
Abbildung 5: Erregerspektrum in den zuweisenden Kliniken	20
Abbildung 6: Erregerspektrum gesamt während des Voraufenthaltes bzw. des Aufenthaltes in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung	20
Abbildung 7: Vergleich der verordneten Antibiotika in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung und während des Voraufenthaltes	22
Abbildung 8: Resistenzverteilung nach Antibiotikagruppen (in %) in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg	25
Abbildung 9: Resistenzrate <i>E. coli</i> (n=50, in %).....	26
Abbildung 10: Resistenzrate <i>Klebsiella spp.</i> (n=14, in %)	26
Abbildung 11: Resistenzrate <i>Proteus spp.</i> (n=11, in %)	27
Abbildung 12: Resistenzrate <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=12, in %)	28
Abbildung 13: Resistenzrate <i>Enterobacter spp.</i> (n=8, in %)	28
Abbildung 14: Resistenzrate <i>Enterococcus faecalis</i> (n=25, in %).....	29
Abbildung 15: Resistenzrate <i>Enterococcus faecium</i> (n=5, in %).....	29
Abbildung 16: Antibiotikaverteilung bei Patienten mit <i>Clostridium-difficile</i> -assoziiierter Colitis	30
Abbildung 17: Antibiotikaverteilung bei Patienten ohne <i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Colitis	31
Abbildung 18: Abhängigkeit der Resistenz von der Anzahl der während des Voraufenthaltes gegebenen Antibiotika.....	32
Abbildung 19: Abhängigkeit von Rs^2 von der Anzahl der verschiedenen im Vorfeld gegebenen Antibiotika	32
Abbildung 20: Abhängigkeit von Rs^2 von der Hospitalisationsdauer des Voraufenthaltes	33
Abbildung 21: Abhängigkeit von Rs^2 vom Patientenalter	33
Abbildung 22: Abhängigkeit von Rs^2 vom Körpergewicht	34
Abbildung 23: Anzahl der in der geriatrischen Rehabilitationsabteilung in Trostberg verabreichten Antibiotika bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten	35
Abbildung 24: Resistenzscore Rs^2 bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten	35
Abbildung 25: Resistenz auf im Vorfeld verabreichte Antibiotika bei immunsupprimierten (n=12) und nicht immunsupprimierten (n=77) Patienten.....	36

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mechanismen der Resistenzübertragung zwischen Bakterien	3
Tabelle 2: Übersicht über diverse Surveillance-Projekte	6
Tabelle 3: Arbeitshypothese und zu analysierende Risikofaktoren	9
Tabelle 4: Einteilung der erfassten Erreger	13
Tabelle 5: Übersicht der verabreichten Antibiotika und der isolierten Erreger der geriatrischen Rehabilitationsabteilung und während des Voraufenthaltes	21
Tabelle 6: Vergleich des Erregerspektrums aus den Voraufenthalten und der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg (Chi-Quadrat-Test).....	21
Tabelle 7: Übersicht der Resistenzraten aller Erreger und Antibiotika(-gruppen), Isolate aus der geriatrischen Rehabilitationsabteilung Trostberg.....	24
Tabelle 8: Analyse von Risikofaktoren für die Isolation resistenter Erreger (lineare Regression)	37
Tabelle 9: Analyse von Risikofaktoren für die Isolation resistenter Erreger (Wilcoxon-Rangsummen- Test).....	37
Tabelle 10: Ergebnisse der Multivarianzanalyse.....	38
Tabelle 11: Vergleich der Resistenzraten der geriatrischen Abteilung Trostberg mit dem Klinikum Traunstein und der PEG-Resistenz-Studie 2007 (in %)	41
Tabelle 12: Vergleich publizierter Studien mit den eigenen Daten bezüglich der Risikofaktoren Alter und Geschlecht	45

6.4 Literaturverzeichnis

- Arslan, H., K. Özlem et al. (2005): "Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey." Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56: 914-918.
- Barger, A., G. Krause, H. Kramer (2008): „Erkennen, bewerten und bekämpfen.“ Deutsches Ärzteblatt; 49: 2632-2633.
- Ben-Ami, R., J. Rodríguez-Baño et al. (2009): "A multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients." Clinical Infectious Diseases; 49: 682-690.
- Calbo, E., V. Romani et al. (2006): "Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases." Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 57: 780-783.
- Costelloe, C., C. Metcalfe et al. (2010): "Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis." British Medical Journal; 340:c2096, doi:10.1136/bmj.c2096.
- De With, K., H. Schröder et al. (2004): „Antibiotikaaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich.“ Dtsch. med. Wochenschrift; 129: 1987-1992.
- Flegal, K.M., M.D. Carroll et al. (2010): "Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008." JAMA; 303(3): 235-241.
- Gerding, D.N., S. Johnson et al (1995): "Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis." Infect Control Hosp Epidemiol; 16: 459-477.
- Goosens, H., M. Ferech et al. (2005): "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study." The Lancet; 365: 579-87.
- Heudorf, U., D. Schulte (2009): „Surveillance nosokomialer Infektionen in einem Altenpflegeheim. Inzidenz und Risikofaktoren.“ Bundesgesundheitsblatt; 52: 732-744.

- Holzgrabe, U. (2004): „Antibiotika-Entwicklung gestern und heute.“ Chemotherapie Journal; 13: 142-147.
- Hooton, T.M., S.F. Bradley et al. (2010): “Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practise Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.” Clin Inf Dis; 50: 625-663.
- Kallen, A.J., A. Thompson et al. (2009) : “Complete Restriction of Fluoroquinolone Use to Control an Outbreak of Clostridium difficile Infection at a Community Hospital.” Infect Control Hosp Epidemiol; 30: 264-272.
- Kayser, F., K.A. Bienz et. al. (2001): „Medizinische Mikrobiologie“ (10. Auflage); 180-191; 211-215.
- Kresken, M., D. Hafner et al. (2007): „PEG Resistenzstudie 2007. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum.“
- Kresken, M., J. Wallmann et al. (2008): „Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.“ Germap (1. Auflage).
- Kumarasamy, K., Mark A. Toleman et al. (2010): “Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study.” The Lancet Infectious Diseases; doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-70152.
- Lautenbach, E., N.O. Fishman et al. (2002): “Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections.” Arch Intern Med.; 162: 2469-2477.
- Mendelson, G., V. Hait et al. (2005): “Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia in an Israeli long-term care facility.” Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 24: 17-22.
- Mitteilung des RKI (2004): „Vorwort und Einleitung der Kommission zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.“ Bundesgesundheitsblatt; 47:409-411 DOI 10.1007.

- Naber, K.G., R. Fünfstück et al. (2000): „Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen.“ Chemotherapie Journal; 9: 193-199.
- Nicoletti, J., S.P. Kuster et al. (2010): “Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland.” Swiss Med Weekly; 140: w13059.
- Nicolle, L.E. (2002): “Resistant pathogens in Urinary Tract Infections.” J Am Geriatric Soc 50: 230-235.
- Pfeifer, Y. (04/2008): „Multiresistente *Klebsiella pneumoniae* mit ESBL, AmpC- und Metallo- β -Lactamasen.“ Epidemiologisches Bulletin des RKI; 14: 110-113.
- Pop-Vicas, A.E., E.M.C. D’Agata (2005): “The Rising Influx of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli into a Tertiary Care Hospital.” Clin Inf Dis; 40: 1792-1798.
- Pop-Vicas, A.E., S.L. Mitchell et al. (2008): “Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in a Long-Term-Care Facility: Prevalence and Risk Factors.” JAGS; 56: 1276-1280.
- Rogers, M.A.M., L. Mody et al. (2008): “Incidence of antibiotic-resistant infection in long-term residents of skilled nursing facilities.” Am J Infect Control; 36: 472-475.
- Serrano, P.E., S.A. Khuder et al. (2010): “Obesity as a Risk Factor for nosocomial Infections in Trauma Patients.” J Am Coll Surg; 211: 61-67.
- Simor, A.E. (2010): “Diagnosis, Management, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection in Long-Term Care Facilities: A Review.” J Am Geriatric Soc; 58:1156-1564.
- Steinmann, M.A., R. Gonzales et al. (2003): “Changing Use of Antibiotics in Community-Based Outpatient Practise, 1991-1999.” Ann Intern Med; 138: 525-533.
- Tängden, T., O. Cars et al. (2010): “Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers”. Antimicrobial Agents And Chemotherapy; 54: 3564-3568.

Warren, J.V., E. Abrutyn et al. (1999): "Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women." Clin Inf Dis; 29: 745-758.

6.5 Internetverzeichnis

AWMF S3-Leitlinien (06/2010): „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten.“ Registernummer 043/044, Harnwegsinfektionen: www.awmf.org
(am 14.12.2010 um 14:00).

Bundesministerium für Gesundheit (11/2008): „Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie“; Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf:
www.bmg.bund.de/cln_178/nn_1168248/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/I/Glossar/begriff-Infektionskrankheiten.html
(am 03.08.2010 um 16:30).

Deutsche Ärztezeitung (04/2005): „Linezolid schließt eine Lücke bei Antibiotika“:
www.aerztezeitung.de
(am 28.09.2010 um 18:00).

European Antimicrobial Resistance Surveillance System: www.rivm.nl/earss/about
(am 25.09.2010 um 12:30).

German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance: www.genars.de/index.htm
(am 25.09.2010 um 12:00).

Kresken, M. (2005-2010): Z.A.R.S.: www.resistenztabellen.de/ueber.html
(am 25.09.2010 um 10:30).

6.6 Curriculum vitae

Name	Florian Alexander Kuß	
Geburtsdatum	19.11.1979 in München	
Wohnort	Rosentalstrasse 58 CH – 8400 Winterthur	
Familienstand	ledig	
Schulbildung	1986 – 1990	Grundschule Tutzing am Starnberger See
	1990 – 1992	Gymnasium Tutzing am Starnberger See
	1992 – 1999	Gymnasium Kempfenhausen am Starnberger See mit Abschluß Abitur im Juni 1999
Studium	10/1999 – 04/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
	04/2005 – 05/2006	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Abschluss Staatsexamen im Mai 2006
Examina	03/2002	Ärztliche Vorprüfung
	08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	03/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	05/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr	04/2005 – 07/2005	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Traunstein
	08/2005 – 11/2005	Orthopädie und Traumatologie, Kantonsspital Aarau, (CH)
	12/2005 – 03/2006	Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie, Kreiskrankenhaus Traunstein
Dissertation	2008 – 2011	Erregerspektrum, Resistenzsituation, Antibiotika- einsatz und Risikofaktoren von Harnwegsinfektionen in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik in Deutschland

Berufliche Tätigkeit	06/2006 – 05/2008	Assistenzarzt Innere Medizin, Triamedklinik Prien, Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München
	06/2008 – 05/2010	Assistenzarzt Innere Medizin, Kreisklinikum Trostberg
	Seit 06/2010	Assistenzarzt Innere Medizin, Privatklinik Hirslanden, Zürich (CH)

7 Danksagung

Um eine qualitativ hochwertige Versorgung unserer Patienten zu gewährleisten, benötigt es neben Empathie, klinischer Erfahrung und dem fachspezifischen Wissen – wie in vielen wissenschaftlichen Berufen – auch ein fortwährendes Interesse an Neuerungen aus der Forschung. Um ein Verständnis dafür zu erlangen und sein Urteilsvermögen für andere Publikationen bzw. Studien zu schärfen, erscheint ein Auseinandersetzen im Rahmen einer selbstständig durchgeführten Dissertation äußerst sinnvoll. Wer sich selbst einmal mit der grundlegenden Methodik, Statistik und Literaturrecherche auseinandergesetzt hat, kann neue Erkenntnisse besser erschließen. Da die Halbwertszeit medizinischen Wissens nur wenige Jahre beträgt, sollte jeder praktisch tätige Mediziner neue Erkenntnisse nachvollziehen, prüfen und zum Vorteil seiner Patienten „richtig dosiert“ anwenden können. Das Gebiet der Forschung parallel zu einer intensiven klinischen Tätigkeit mit einzubeziehen und „zu leben“ ist eine große Herausforderung und Leistung. Daher bedanke ich mich herzlich bei Herrn Professor Glück, der in meinen Augen diese Bereiche vereint und sein Wissen innerhalb des Teams regelmässig vermittelt, für die Überlassung des Themas und die sehr gute, strukturierte Betreuung. Insbesondere der enge Bezug zur Praxis und die unmittelbar einleuchtende Bedeutung, die sich aus der Untersuchung klinischer Zusammenhänge ableitet, haben mich für dieses Thema begeistert.

Mein Dank gilt außerdem Frau Professor Kappstein, Chefärztin der Abteilung für Krankenhaushygiene der Kliniken Südostbayern AG, für die Überlassung der von ihr zusammengestellten Resistenzdaten des Klinikums Traunstein und ihre Mitbetreuung der Arbeit.

Weiterhin richtet sich mein Dank an Herrn Dr. Harms vom mikrobiologischen Labor des SynLab in Traunstein, und an Herrn Dr. Müller vom MVZ für Laboratoriumsdiagnostik in Traunstein für die Bereitstellung der mikrobiologischen Befunde.

Ebenfalls bedanke ich mich für die sehr freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit bei Frau Dr. Rohleder-Stiller, leitende Ärztin der Abteilung für geriatrische Rehabilitation Trostberg, bei Herrn Nagelschmid vom Archiv der Kreisklinik Trostberg, bei den Mitarbeitern des Archives des Klinikums Traunstein und bei den anderen beteiligten Krankenhäusern. Ohne ihre Kooperation wäre die Datenerhebung für diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich meiner Partnerin, die mir mit ihrer Unterstützung Ruhe und Zeit gegeben hat, diese Arbeit anzufertigen, und meinem Vater, der mich in vielen Gesprächen immer wieder auf neue Ideen gebracht hat.